Mama

Susan C. Lester

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Trastornos del desarrollo
- **Restos de la línea mamaria**
- **Tejido mamario axilar accesorio**
- **Inversión congénita del pezón**

Manifestaciones clínicas de enfermedad mamaria

Trastornos inflamatorios
- **Mastitis aguda**
- **Metaplasia escamosa de los conductos galactóforos**
- **Estasis de conductos**
- **Necrosis grasa**
- **Mastopatía linfocítica (lobulitis linfocítica esclerosante)**
- **Mastitis granulomatosa**

Lesiones epiteliales benignas
- **Alteraciones mamarias no proliferativas (alteraciones fibroquísticas)**
- **Enfermedad proliferativa de la mama sin atipia**
  - *Ginecomastia*
- **Enfermedad proliferativa de la mama con atipia**
- **Importancia clínica de las alteraciones epiteliales benignas**

Carcinoma de mama
- **Incidencia y epidemiología**
- **Etiología y patogenia**
  - *Cáncer de mama familiar*
  - *Cáncer de mama esporádico*
  - *Mecanismos moleculares de la carcinogenia y progresión del tumor*

Tipos de carcinoma de mama
- **Carcinoma *in situ***

Carcinoma ductal in situ *(CDIS)*
Carcinoma lobulillar in situ
Carcinoma invasivo (infiltrante)
Tipos histológicos especiales de carcinoma invasivo
Cáncer de mama en hombres
Factores pronósticos y predictivos
Tumores del estroma
Fibroadenoma
Tumor filoides
Lesiones del estroma interlobulillar
Tumores malignos del estroma interlobulillar
Otros tumores malignos de la mama

La mama se diferencia de otros órganos en tres características fundamentales. En primer lugar, su función primordial es la nutrición de otra persona, el lactante. Segundo, la estructura del órgano está sometida a cambios periódicos notables durante la etapa adulta, especialmente en la lactancia, antes de involucionar con la edad. Por último, las mamas tienen una relevancia social, cultural y personal que no comparten otros órganos. Todas estas características son importantes a la hora de considerar las causas, presentaciones y tratamientos de las enfermedades mamarias.

La comprensión de las enfermedades de la mama exige un conocimiento operativo de su anatomía normal y componentes celulares, que incluyen dos estructuras principales (conductos y lobulillos), dos tipos de células epiteliales (luminales y mioepiteliales) y dos tipos de estroma (inter- e intralobulillar). Cada elemento da origen a lesiones benignas y malignas (fig. 23-1). En la superficie cutánea, a nivel del pezón, se abren de 6 a 10 orificios de los conductos principales. Las porciones superficiales están revestidas por células escamosas queratinizantes que cambian bruscamente al epitelio de doble capa (células luminales y mioepiteliales) del resto del sistema de conductos/lobulillar. La ramificación sucesiva de los conductos grandes conduce, finalmente, a la unidad ductolobulillar terminal. En la mujer adulta, el conducto terminal se ramifica en un grupo de ácinos pequeños similares a un racimo de uvas para formar el lobulillo (v. figs. 23-1 y 23-2*B*). En algunas mujeres, los conductos se extienden al tejido subcutáneo de la pared torácica y la axila.

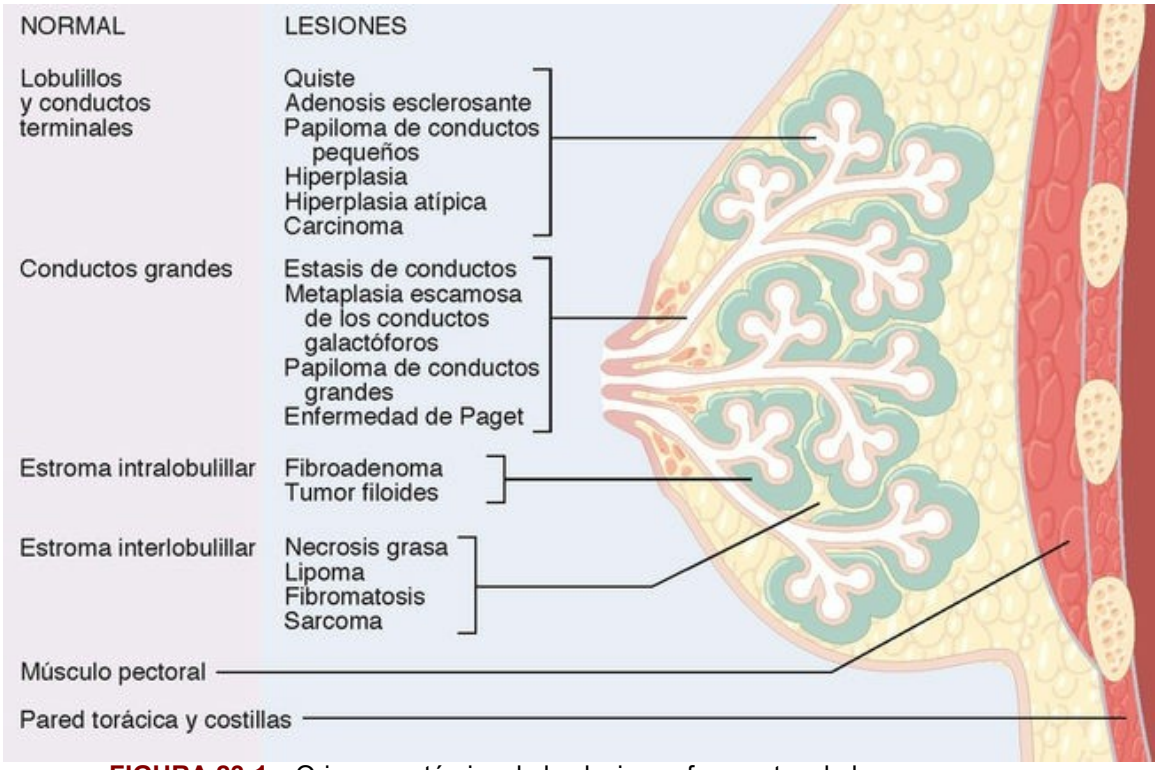

FIGURA 23-1 Origen anatómico de las lesiones frecuentes de la mama.

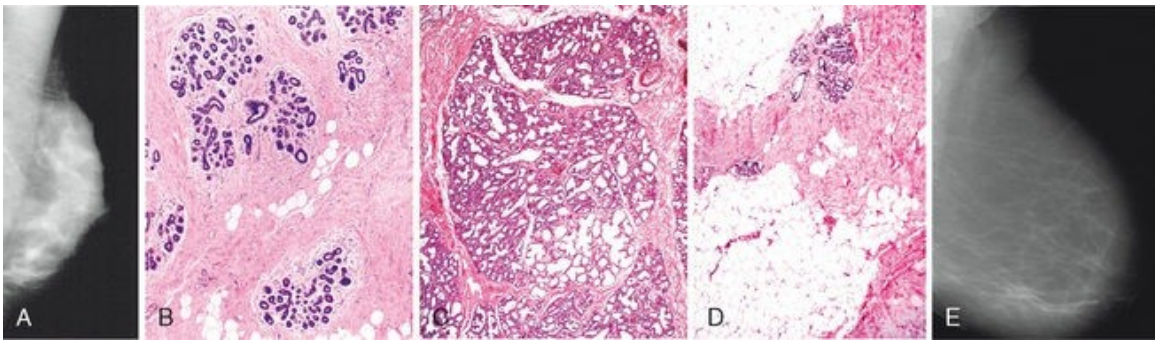

FIGURA 23-2 Cambios a lo largo de la vida. **A.** Las mamografías de mujeres jóvenes muestran típicamente una imagen blanca o radiopaca, lo que dificulta la detección de lesiones formadoras de masas o calcificaciones (que también son radiopacas). **B.** La densidad de la mama joven se debe al predominio del estroma interlobulillar fibroso y la escasez de tejido adiposo. Antes de la gestación, los lobulillos son pequeños y están separados por estroma intralobulillar celular laxo. **C.** Durante la gestación, la ramificación de los conductos terminales produce lobulillos más grandes y numerosos. Las células luminales de los lobulillos experimentan los cambios correspondientes a la lactancia, precursores de la formación de leche. **D.** Al aumentar la edad, los lobulillos disminuyen en número y tamaño, y el estroma interlobulillar es sustituido por tejido adiposo. **E.** Las mamografías se hacen más radiotransparentes con la edad como consecuencia del aumento del tejido adiposo, lo que facilita la detección de lesiones formadoras de masas radiopacas y calcificaciones. (**A** y **E,** por cortesía del Dr. Darrell Smith, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

En la mama femenina prepúber y en los hombres, el sistema de conductos grandes termina en conductos terminales. Los cambios de la mama son más

dinámicos y marcados durante los años reproductivos de la mujer (fig. 23-2). Al igual que el endometrio crece y se desprende en cada ciclo menstrual, así le sucede a la mama. En la primera mitad del ciclo menstrual, los lobulillos están relativamente inactivos. Tras la ovulación, bajo la influencia de los estrógenos y las concentraciones crecientes de progesterona, aumenta la proliferación celular y el número de ácinos por lobulillo. El estroma intralobulillar pasa a ser notablemente edematoso. Con la menstruación, el descenso de las concentraciones de hormonas induce la regresión de los lobulillos y la desaparición del edema.

Solo con la llegada de la gestación alcanza la mama su plena madurez y funcionalidad. Los lobulillos aumentan progresivamente de número y tamaño. Al final de la gestación, la mama está compuesta casi en su totalidad por lobulillos separados por un estroma relativamente escaso (v. fig. 23-2*C*). Inmediatamente después del parto, los lobulillos producen calostro (rico en proteínas), sustituyéndolo por leche (con más grasas y calorías) en los 10 días siguientes a medida que disminuyen las concentraciones de progesterona. Los cambios permanentes inducidos por la gestación podrían explicar el menor riesgo de cáncer de mama observado en las mujeres que tienen hijos a edades tempranas. Al terminar la lactancia, las células epiteliales sufren apoptosis, y los lobulillos, regresión. Sin embargo, no se produce la regresión plena y, como resultado, la gestación causa un incremento del tamaño y número de lobulillos.

Tras la tercera década de la vida, mucho antes de la menopausia, los lobulillos y su estroma especializado empiezan a involucionar (v. fig. 23-2*D*) y el estroma interlobulillar pasa de ser un estroma fibroso radiopaco (v. fig. 23-2*A*) a un tejido adiposo radiotransparente (v. fig. 23-2*E*). Hasta cierto punto, estos cambios quedan ocultos por las hormonas endógenas (p. ej., estrógenos procedentes de depósitos de grasa en mujeres obesas) o exógenas (p. ej., tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia).

Trastornos del desarrollo

Restos de la línea mamaria

Los pezones o mamas supernumerarios resultan de la persistencia de engrosamientos epidérmicos a lo largo de la línea mamaria, que se extiende de la axila al periné. Los trastornos que afectan a la mama normalmente situada surgen en estos focos heterotópicos, influidos por las hormonas, y lo más frecuente es que sean motivo de consulta médica por aumento de tamaño premenstrual doloroso.

Tejido mamario axilar accesorio

En algunas mujeres, el sistema de conductos normal se extiende al tejido subcutáneo de la pared torácica o la fosa axilar («cola axilar de Spence»), fuera del área identificada clínicamente como tejido mamario. Como es posible que no se extirpe el tejido mamario de estas áreas, las mastectomías profilácticas reducen notablemente el riesgo de cáncer de mama, pero no lo eliminan por completo.

Inversión congénita del pezón

La ausencia de eversión del pezón durante el desarrollo es frecuente y, en ocasiones, unilateral. Los pezones congénitamente invertidos apenas son relevantes, por lo general, puesto que se corrigen espontáneamente durante la gestación, o a veces mediante tracción simple. La retracción adquirida del pezón resulta más preocupante, porque puede indicar la presencia de cáncer invasivo o enfermedad inflamatoria del pezón.

Manifestaciones clínicas de enfermedad mamaria

Los síntomas más referidos por las mujeres con trastornos de la mama son dolor, masa palpable, «nodularidad difusa» (sin una masa definida) o secreción por el pezón (fig. 23-3*A*). Todos ellos son inespecíficos, pero deben evaluarse por la posibilidad de que exista una neoplasia maligna.

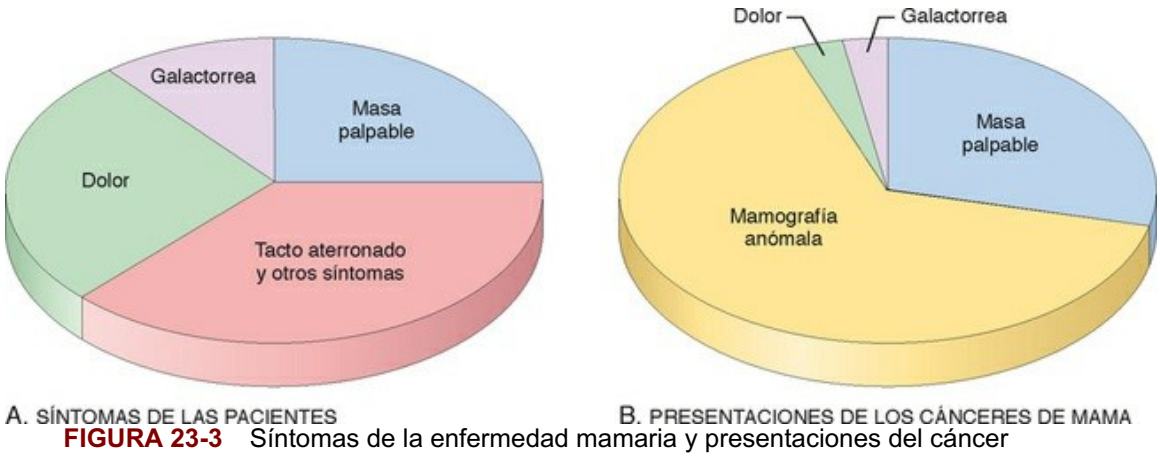

FIGURA 23-3 Síntomas de la enfermedad mamaria y presentaciones del cáncer de mama. **A.** Síntomas frecuentes de la enfermedad mamaria. Aunque el dolor, la «nodularidad difusa» y la galactorrea son motivo de preocupación, estos síntomas se asocian a un cáncer en menos del 10% de las mujeres afectadas. **B.** Presentaciones del cáncer de mama. En EE. UU., más de la mitad de los cánceres son asintomáticos y se detectan en la mamografía de detección selectiva, y cerca de otro tercio se manifiestan como masa palpable, casi siempre descubierta por la propia mujer.

- El *dolor* (mastalgia o mastodinia) es un síntoma frecuente que puede ser cíclico con la menstruación o no cíclico. El dolor cíclico difuso se debe, en ocasiones, al edema premenstrual. El dolor no cíclico suele estar localizado en un área de la mama y sus posibles causas son quistes rotos, lesión física e infecciones, pero a menudo no se identifican lesiones específicas. Aunque casi todas las masas dolorosas son benignas, cerca del 10% de los cánceres de mama cursan con dolor.
- Las *masas palpables* también son frecuentes y deben distinguirse de la nodularidad normal (o «tacto aterronado») de la mama. **Las lesiones palpables más frecuentes son quistes, fibroadenomas y carcinomas invasivos.** Las masas palpables benignas son más frecuentes en mujeres premenopáusicas y la probabilidad de neoplasias malignas aumenta con la edad. Solo el 10% de las masas mamarias en mujeres menores de 40 años son malignas, a diferencia del 60% en mujeres mayores de 50. Cerca del 50% de los carcinomas se localizan en el cuadrante superoexterno, el 10%, en cada uno de los demás cuadrantes, y aproximadamente el 20%, en la

región central o subareolar. Aunque una tercera parte de los cánceres se identifica en forma de masa palpable, la detección sistemática mediante examen de las mamas apenas tiene efectos sobre la reducción de la mortalidad por cáncer de mama. Por desgracia, la mayoría de los cánceres con capacidad para producir metástasis lo habrán hecho ya cuando alcanzan el tamaño que puede palparse –habitualmente de 2 a 3 cm–.

- La *secreción por el pezón* es un hallazgo menos frecuente que suscita dudas respecto a un posible carcinoma cuando es espontánea y unilateral. La manipulación de mamas normales provoca a menudo secreciones escasas. La secreción de leche (galactorrea) se asocia a un aumento de las concentraciones de prolactina (p. ej., por un adenoma hipofisario), hipotiroidismo o síndromes endocrinos anovulatorios, y aparece, además, en pacientes que toman anticonceptivos orales, antidepresivos tricíclicos, metildopa o fenotiacinas. La estimulación repetida del pezón también puede inducir la salida de leche. La galactorrea no se asocia a las neoplasias malignas. Las secreciones sanguinolentas o serosas se deben, con más frecuencia, a papilomas y quistes de los conductos grandes. Durante la gestación puede aparecer una secreción sanguinolenta por el crecimiento rápido y la remodelación de la mama. El riesgo de neoplasia maligna en una mujer con secreción por el pezón aumenta con la edad: se asocia a carcinoma en el 7% de las mujeres menores de 60 años, pero la cifra aumenta al 30% entre las ancianas.

La detección sistemática mediante mamografía se introdujo en la década de los ochenta como herramienta para detectar carcinomas de mama pequeños, no palpables y asintomáticos, y actualmente es la forma más frecuente de detección del cáncer de mama (fig. 23-3*B*). La sensibilidad y la especificidad de la mamografía aumentan con la edad, debido a la sustitución del tejido fibroso radiopaco de la juventud por el tejido graso radiotransparente de las mujeres más mayores (v. fig. 23-2). A los 40 años, la probabilidad de que una lesión mamográfica sea cáncer solo es del 10%, pero esta cifra supera el 25% después de los 50. **Los signos mamográficos principales del carcinoma de mama son densidades y calcificaciones:**

- *Densidades.* Las lesiones mamarias que sustituyen el tejido adiposo por tejido radiopaco forman densidades mamográficas. Las densidades redondeadas son, con más frecuencia, lesiones benignas, como fibroadenomas o quistes (v. fig. 23-27), mientras que los carcinomas invasivos suelen formar masas irregulares (v. fig. 23-22). La mamografía consigue identificar cánceres pequeños no palpables que tienen, de promedio, cerca de la mitad del tamaño de los carcinomas invasivos detectados por palpación (es decir, 1 cm en vez de 2 o 3 cm).

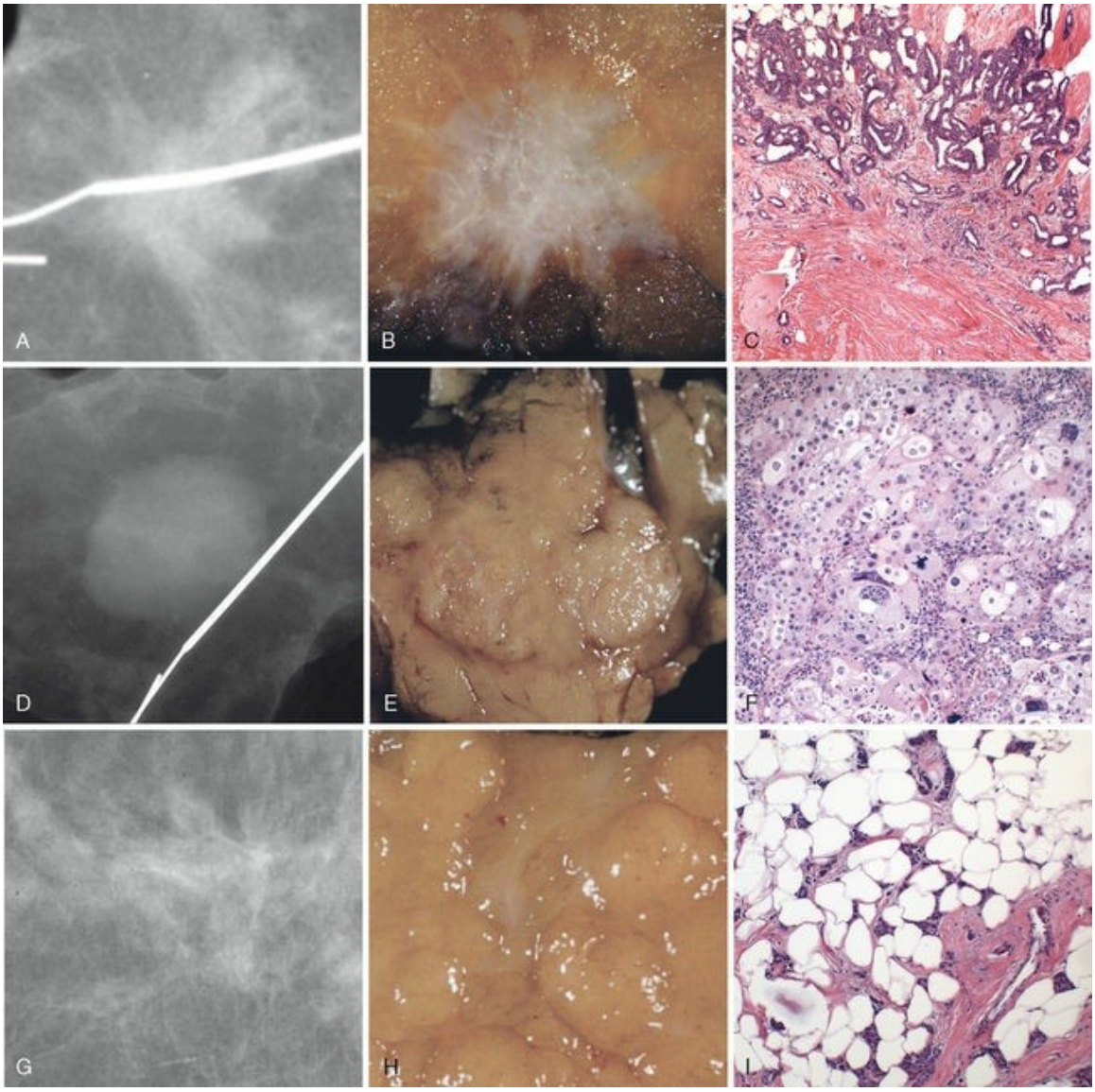

FIGURA 23-22 Carcinoma invasivo no clasificado. La mayoría de los carcinomas invasivos tienen un patrón de invasión estromal desordenado que produce masas con bordes irregulares en las pruebas de imagen **(A)** y en el examen macroscópico **(B).** Microscópicamente, esos tumores están dominados por una reacción estromal desmoplásica exuberante **(C).** Un subgrupo de carcinomas forma masas aparentemente bien delimitadas o lobuladas en las pruebas de imagen **(D)** y a simple vista **(E).** Al microscopio, estos cánceres adoptan típicamente el aspecto de masas en expansión de células con márgenes compresivos; la reacción estromal suele estar limitada a una zona estrecha de fibrosis en el borde del tumor **(F).** Rara vez, la reacción estromal de los cánceres invasivos es escasa o nula. Es posible que estos tumores solo muestren una distorsión leve de la arquitectura en la mamografía **(G)** y no formen masas palpables ni se identifiquen macroscópicamente **(H).** En el estudio microscópico, se encuentran células tumorales dispersas en un tejido adiposo de aspecto normal **(I).** (**B,** por cortesía del Dr. David Hicks, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY.)

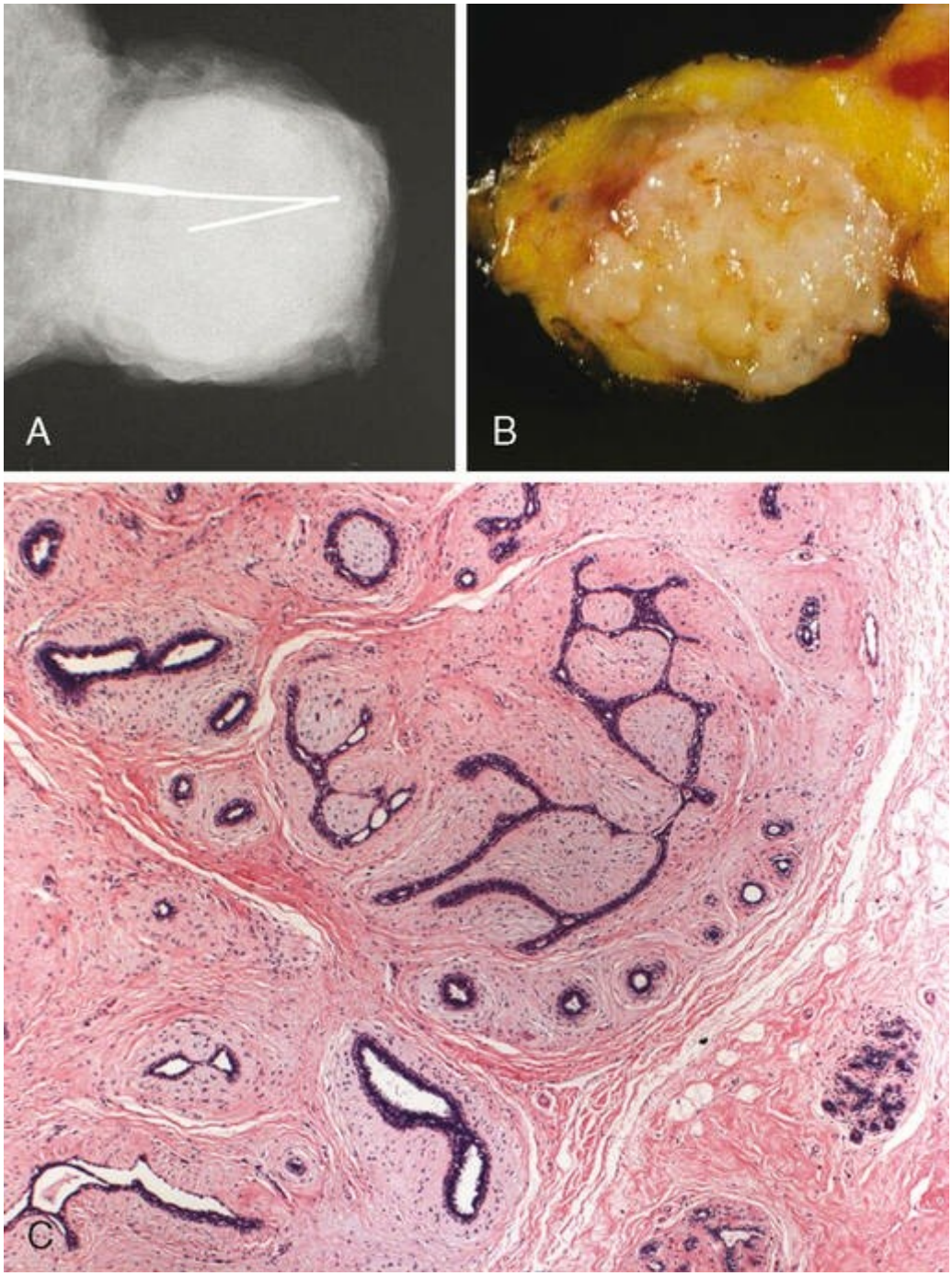

FIGURA 23-27 Fibroadenoma. **A.** La radiografía muestra una masa típicamente bien delimitada. **B.** A simple vista, la masa blanca, bien delimitada y de consistencia elástica, presenta bordes nítidos respecto del tejido adiposo amarillo circundante. La ausencia de tejido adiposo explica la densidad radiológica de la lesión. **C.** La proliferación de estroma intralobulillar rodea, empuja y distorsiona el epitelio asociado. El borde está claramente delimitado respecto al tejido circundante.

- *Calcificaciones.* Las calcificaciones se forman sobre secreciones, restos necróticos o estroma hialinizado. A menudo se asocian a lesiones benignas, como cúmulos de quistes apocrinos, fibroadenomas hialinizados y adenosis esclerosante (v. fig. 23-6). Las calcificaciones asociadas a las neoplasias malignas suelen ser pequeñas, irregulares, numerosas y agrupadas. La detección sistemática ha aumentado el diagnóstico de carcinoma ductal *in*

situ (CDIS), ya que este se detecta con más frecuencia en forma de calcificaciones mamográficas (v. figs. 23-14 y 23-17).

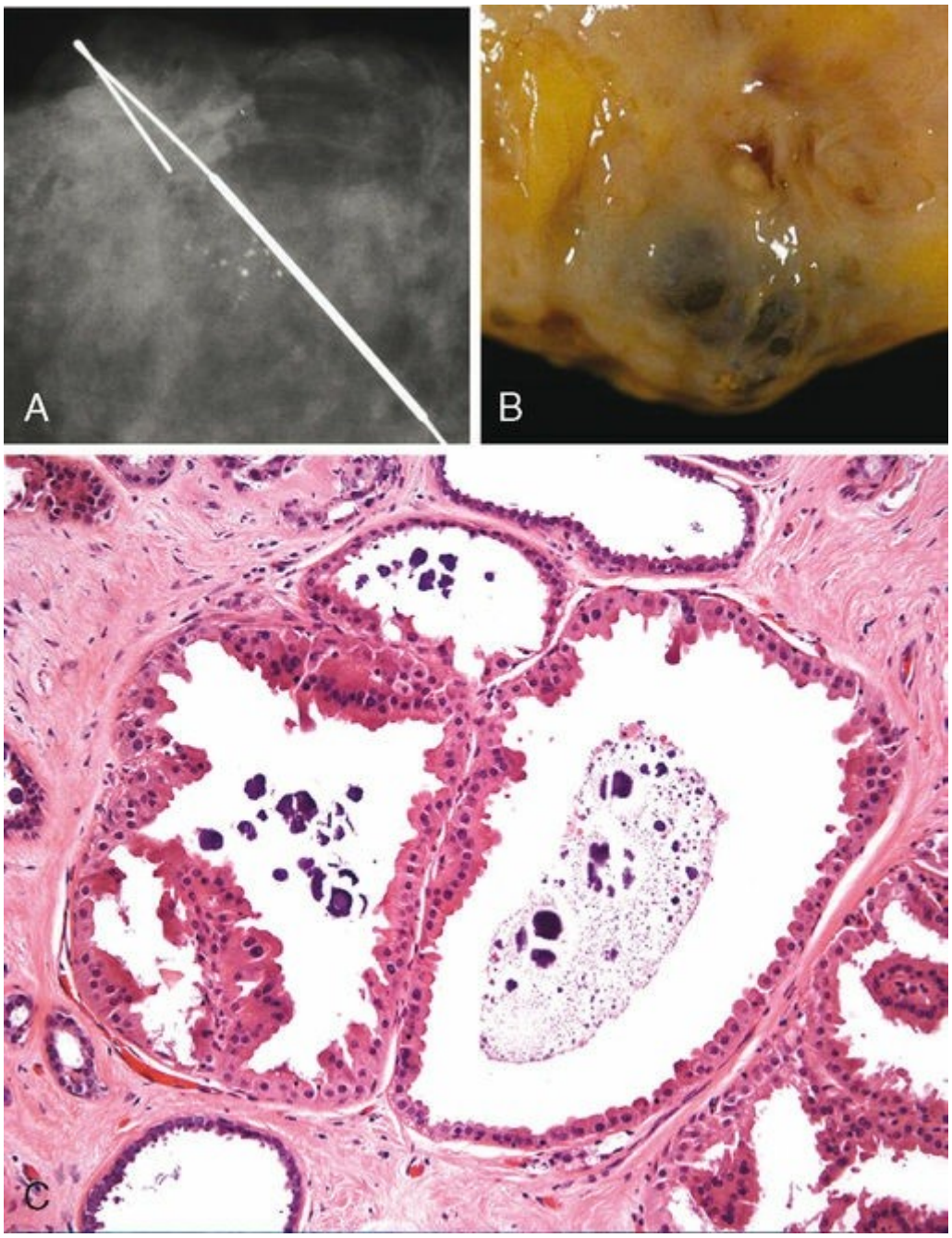

FIGURA 23-6 Quistes apocrinos. **A.** En la radiografía de una pieza se observan calcificaciones agrupadas y redondeadas. **B.** Imagen macroscópica de quistes prototípicos rellenos de un líquido turbio y oscuro. **C.** Los quistes están revestidos por células apocrinas con núcleos redondeados y citoplasma granular abundante. Obsérvense las calcificaciones luminales, que se forman sobre restos de secreciones.

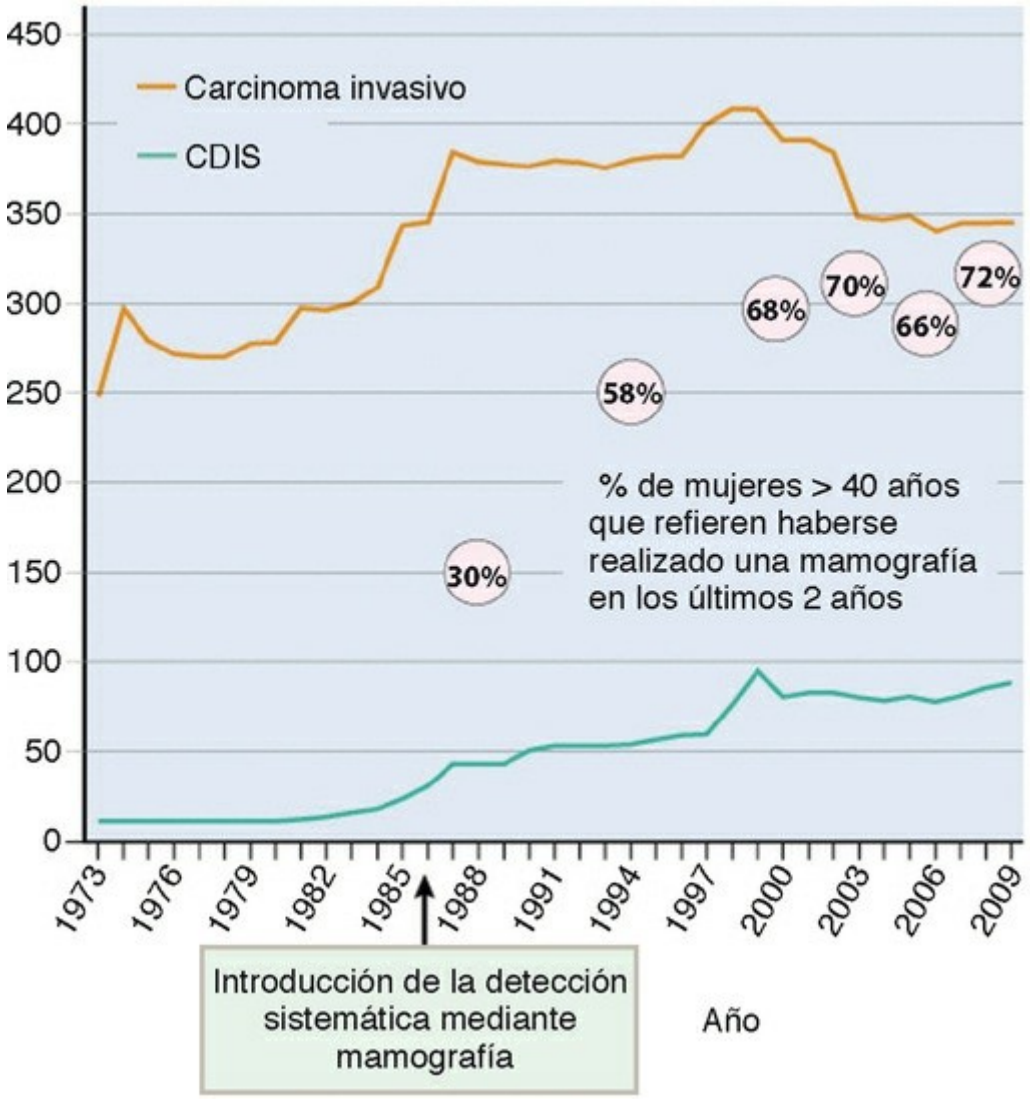

FIGURA 23-14 Variación en la incidencia de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) y carcinoma invasivo de 1973 a 2009 entre mujeres mayores de 50 años. Las tasas son por cada 100.000 mujeres y están ajustadas respecto a la edad de acuerdo con las poblaciones estándar de EE. UU. 2000. Tras la introducción de la detección sistemática mediante mamografía en la década de los ochenta, el número de casos de CDIS y carcinoma invasivo aumentó en las mujeres de más edad. El número de mujeres que se han sometido a la prueba de cribado se ha estabilizado recientemente, al igual que la incidencia de cáncer de mama. (Datos tomados de SEER Cancer Statistics Review; http://seer.cancer.gov.)

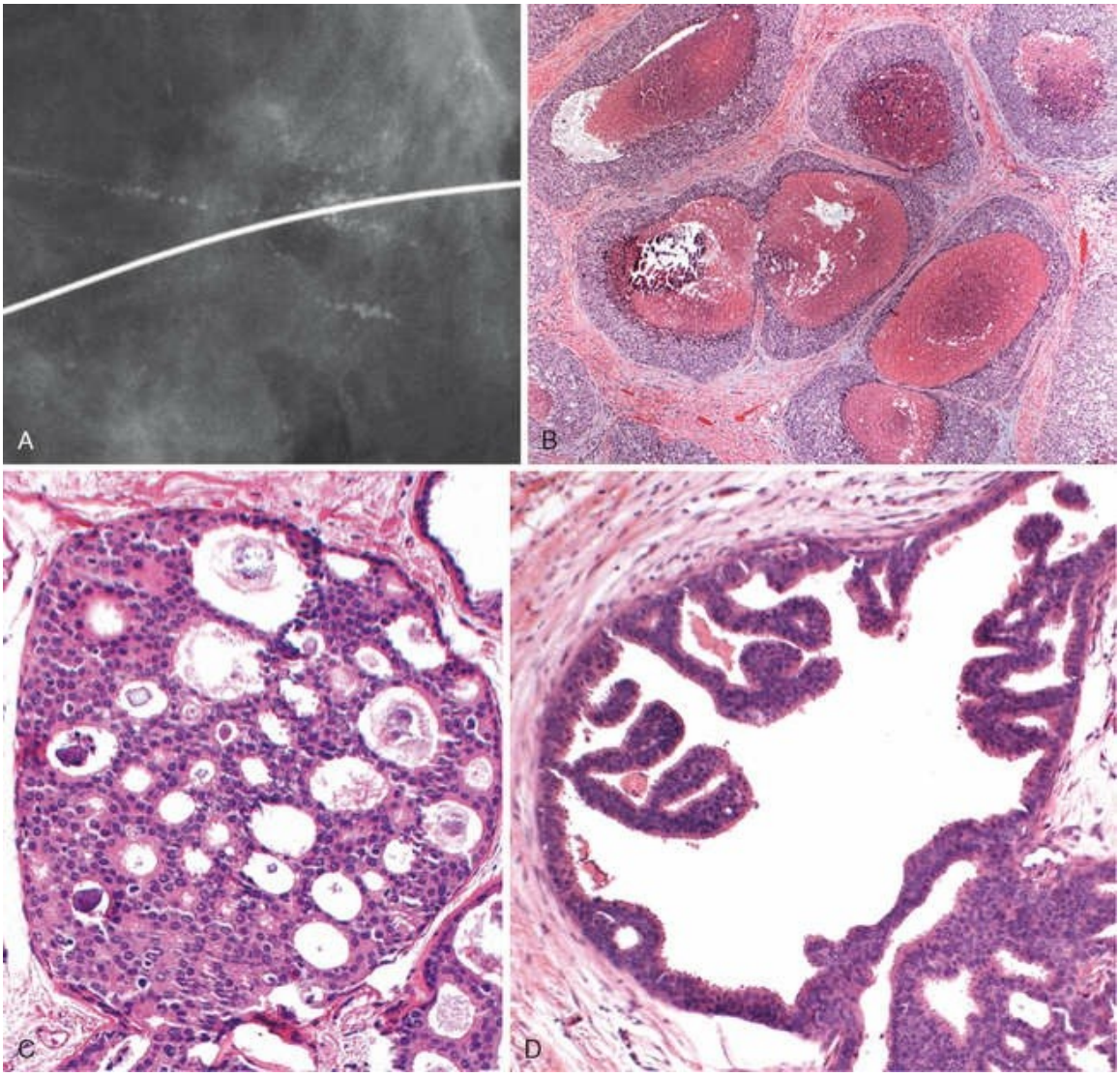

FIGURA 23-17 Carcinoma ductal *in situ* (CDIS). **A** y **B.** De tipo comedoniano. **A.** La radiografía de la pieza muestra calcificaciones lineales y ramificadas dentro del sistema ductal. **B.** Una proliferación de alto grado asociada a grandes zonas centrales de necrosis y calcificaciones ocupa varios conductos. **C** y **D.** De tipo no comedoniano. **C.** CDIS cribiforme. Obsérvense los espacios redondeados, regulares («en molde de pastelería»), con material de secreción calcificado. **D.** CDIS micropapilar. Las proyecciones papilares carecen de ejes fibrovasculares.

Cerca del 10% de los carcinomas invasivos no son detectados por la mamografía. Las causas principales son presencia de tejido radiopaco circundante que oculta el tumor (especialmente en las mujeres de menor edad), tamaño pequeño, patrón infiltrante difuso con escasa o nula reacción desmoplásica y localización cercana a la pared torácica o en la periferia de la mama. La imposibilidad de observar una masa en la prueba de imagen no significa que sea benigna, y todas las masas palpables requieren más estudios. Otras técnicas de imagen pueden servir como herramienta complementaria útil. Por ejemplo, la ecografía diferencia entre las lesiones sólidas y quísticas, y define con más precisión los bordes de las lesiones sólidas, mientras que la resonancia magnética (RM) detecta cánceres por la captación rápida de los medios de contraste debido a la mayor

vascularización y flujo sanguíneo del tumor.

Aunque la tendencia descendente actual de los fallecimientos por cáncer de mama se atribuye, en parte, al diagnóstico más precoz obtenido con la mamografía, el efecto beneficioso de la detección sistemática ha sido menor del previsto inicialmente por varios motivos. El 70-80% de los cánceres detectados por mamografía ya son invasivos, y muchos de ellos ya han producido metástasis. Además, los cánceres más probablemente mortales son los que tienen menos probabilidad de detectarse en la mamografía. Estos cánceres letales aparecen en mujeres jóvenes antes de la edad correspondiente a las pruebas de detección sistemática, o son cánceres de crecimiento rápido que aparecen durante el intervalo entre dos mamografías. Además, algunos cánceres detectados en esta prueba son irrelevantes clínicamente, porque tienen un crecimiento tan lento que nunca habrían causado daño a la paciente (una situación parecida a la de muchos cánceres de próstata en hombres; v. capítulo 21). Aunque la cifra es objeto de debate, se calcula que entre el 10 y el 30% de los cánceres invasivos detectados por mamografía pertenecen a este grupo.

Trastornos inflamatorios

Las enfermedades inflamatorias de la mama son infrecuentes (responsables de menos del 1% de los síntomas mamarios) y están causadas por infecciones, enfermedades autoinmunitarias o reacciones de tipo cuerpo extraño a queratina o secreciones extravasadas. El «cáncer de mama inflamatorio» recuerda a la inflamación, al obstruir los vasos dérmicos con émbolos tumorales, y siempre debe tenerse en cuenta ante mujeres con una mama tumefacta y eritematosa.

Mastitis aguda

La mastitis bacteriana aguda se produce típicamente en el primer mes de lactancia y está causada por una infección bacteriana local cuando la mama es más vulnerable debido a las grietas y fisuras de los pezones. Desde esta puerta de entrada, *Staphylococcus aureus* o, con menos frecuencia, los estreptococos invaden el tejido mamario. La mama está eritematosa y dolorosa, y a menudo aparece fiebre. Al principio solo se afecta un sistema ductal o sector de la mama. Sin tratamiento, la infección puede extenderse a toda ella. Los abscesos estafilocócicos son únicos o múltiples, mientras que los estreptococos causan una infección diseminada en forma de celulitis.

La mayoría de los casos de mastitis de la lactancia se tratan fácilmente con los antibióticos adecuados y la eyección continuada de leche de la mama. Rara vez es necesario un drenaje quirúrgico.

Metaplasia escamosa de los conductos galactóforos

La metaplasia escamosa de los conductos galactóforos ha recibido varios nombres, como absceso subareolar recidivante, mastitis pericanalicular (o periductal) y enfermedad de Zuska. En las mujeres, y a veces en los hombres, se manifiesta con una masa subareolar eritematosa y dolorosa que clínicamente parece un absceso bacteriano. En los casos recidivantes, se forma a menudo un trayecto fistuloso característico bajo el músculo liso del pezón, que drena en la piel en el borde de la aréola. Muchas mujeres tienen el pezón invertido, probablemente como efecto secundario de la inflamación subyacente. Más del 90% de los pacientes son fumadores. Se ha planteado que una carencia relativa de vitamina A asociada al tabaquismo o las sustancias tóxicas del humo del tabaco alteran la diferenciación del epitelio ductal.

MORFOLOGÍA

La característica esencial es una **metaplasia escamosa queratinizante** de

los conductos del pezón (fig. 23-4). La queratina desprendida de estas células obstruye el sistema ductal, causando dilatación y, por último, rotura del conducto. Cuando la queratina llega al tejido periductal circundante, se desarrolla una intensa reacción inflamatoria granulomatosa crónica. En las recidivas puede superponerse una infección secundaria por bacterias anaerobias y causar inflamación aguda.

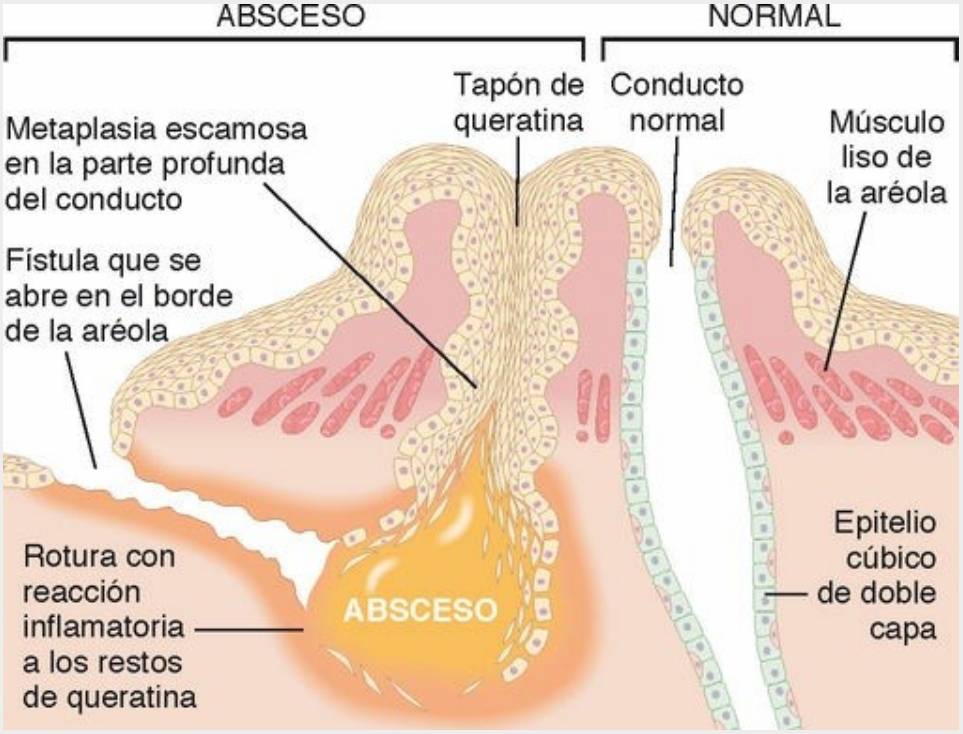

FIGURA 23-4 Metaplasia escamosa de los conductos galactóforos. Cuando la metaplasia escamosa se extiende a la zona profunda de un conducto del pezón, la queratina queda atrapada y se acumula. Si el conducto se rompe, la intensa reacción inflamatoria frente a la queratina provoca una masa eritematosa y dolorosa. Es posible que exista una fístula por debajo del músculo liso del pezón, que se drena en el borde de la aréola.

La incisión simple drena la cavidad del absceso, pero el epitelio queratinizante causal permanece y las recidivas son frecuentes. En la mayoría de los casos, la extirpación quirúrgica en bloque del conducto afectado y la fístula adyacente es curativa. Si hay infecciones bacterianas secundarias, los antibióticos también son parte del tratamiento.

Estasis de conductos

La estasis de conductos se manifiesta por una masa periareolar palpable, a menudo asociada a secreción blanquecina y espesa por el pezón y ocasionalmente retracción de la piel. No es frecuente que produzca dolor ni eritema. Este trastorno suele aparecer en la quinta o sexta décadas de la vida,

habitualmente en mujeres multíparas. A diferencia de la metaplasia escamosa de los conductos galactóforos, no se asocia al consumo de tabaco.

MORFOLOGÍA

Los conductos dilatados ectásicos están llenos de secreciones espesas y numerosos macrófagos cargados de lípidos. Al romperse, se produce una marcada reacción inflamatoria crónica periductal e intersticial, compuesta por linfocitos, macrófagos y un número variable de células plasmáticas (fig. 23-5). Es posible que se formen granulomas alrededor de depósitos de colesterol y secreciones. La fibrosis posterior forma una masa irregular con retracción de la piel y el pezón.

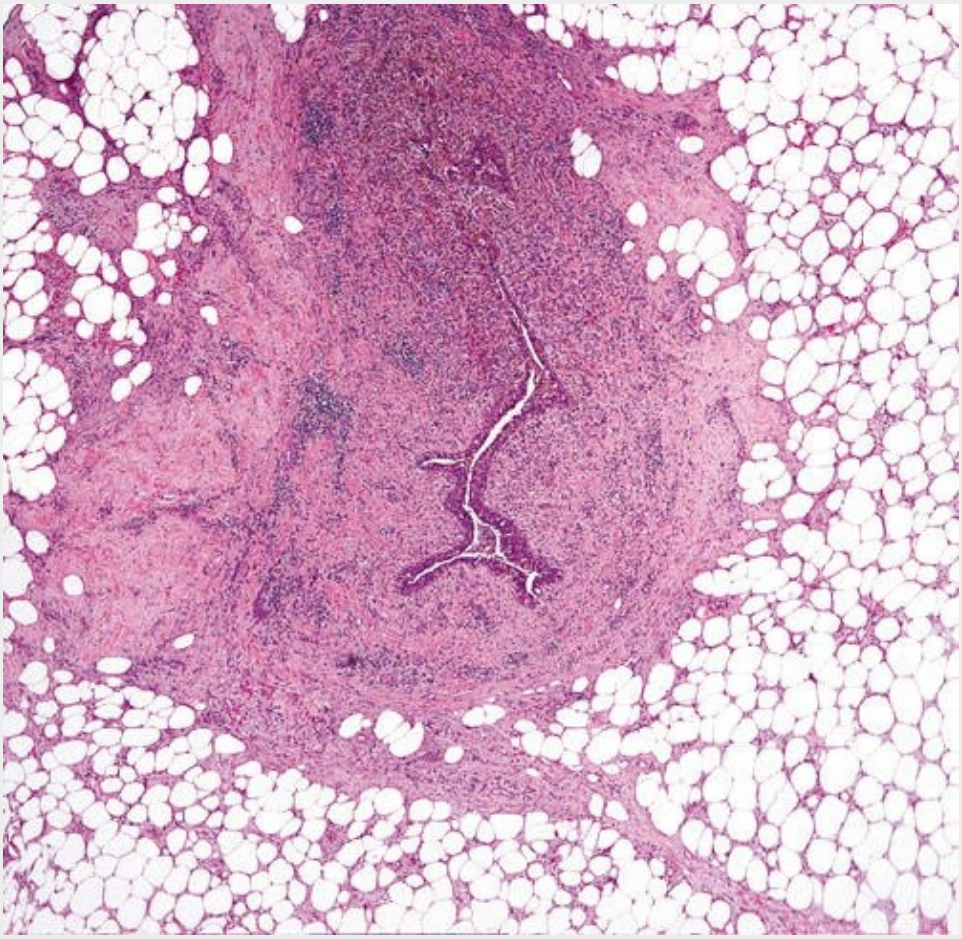

FIGURA 23-5 Ectasia de conductos. Un conducto con ectasia ocupado por desechos espesos aparece rodeado por inflamación crónica y fibrosis. La reacción fibrosa puede formar una masa irregular y firme que recuerda a un carcinoma invasivo en la palpación o la mamografía.

Este trastorno resulta importante, principalmente, porque la masa palpable irregular remeda el aspecto clínico y radiográfico de un carcinoma invasivo.

Necrosis grasa

Las presentaciones de la necrosis grasa son muy variadas y pueden parecerse mucho a las del cáncer –como masa palpable no dolorosa, engrosamiento o retracción de la piel, y densidades y calcificaciones mamográficas–. Cerca de la mitad de las mujeres afectadas tienen antecedentes de traumatismo o cirugía en las mamas.

MORFOLOGÍA

Las lesiones agudas pueden ser hemorrágicas y contener áreas centrales de necrosis grasa licuefactiva con neutrófilos y macrófagos. En los días siguientes, los fibroblastos proliferativos y células inflamatorias crónicas rodean el área lesionada. Posteriormente, aparecen células gigantes, calcificaciones y hemosiderina, y en último término, el foco es reemplazado por tejido cicatricial o bien queda rodeado y aislado por tejido fibroso. A simple vista se aprecian nódulos mal definidos, firmes, de color gris blanquecino, que contienen pequeños focos blancos calizos.

Mastopatía linfocítica (lobulitis linfocítica esclerosante)

Este trastorno se manifiesta por masas palpables duras, únicas o múltiples, o bien densidades mamográficas. Puede ser difícil obtener tejido mediante biopsia con aguja debido al estroma colágeno denso. Los conductos y lobulillos atróficos tienen membranas basales engrosadas y están rodeados por un infiltrado linfocítico prominente. Este trastorno es más frecuente en diabéticas de tipo 1 (dependientes de insulina) o pacientes con una enfermedad tiroidea autoinmunitaria, y se presume que la base es autoinmunitaria. Su única importancia clínica es que debe diferenciarse del cáncer de mama.

Mastitis granulomatosa

La inflamación granulomatosa de la mama puede ser una manifestación de enfermedades granulomatosas sistémicas (p. ej., granulomatosis con polivasculitis, sarcoidosis, tuberculosis) o de trastornos localizados en la mama (mastitis lobulillar granulomatosa, infecciones infrecuentes). La *mastitis lobulillar granulomatosa* es una enfermedad poco común que solo aparece en mujeres que han tenido hijos. Los granulomas están asociados estrechamente con los lobulillos, indicando que la enfermedad podría estar causada por una reacción de hipersensibilidad frente a antígenos expresados durante la lactancia. El tratamiento con corticoesteroides resulta eficaz a veces. Se observa un patrón histológico similar en la *mastitis granulomatosa neutrófila quística* causada por *Corynebacteria.* Las infecciones localizadas por

hongos o micobacterias son excepcionales y aparecen con más frecuencia en pacientes inmunodeprimidas o adyacentes a cuerpos extraños, como prótesis mamarias o *piercings* del pezón.

CONCEPTOS CLAVE

Trastornos inflamatorios

Las enfermedades inflamatorias de la mama son infrecuentes fuera de la lactancia.

Hay que determinar la causa específica, porque el tratamiento adecuado puede consistir en antibióticos, corticoesteroides o cirugía.

Siempre se debe tener en consideración la posibilidad de un carcinoma inflamatorio que recuerda a un trastorno inflamatorio no neoplásico.

Lesiones epiteliales benignas

Las lesiones epiteliales benignas se clasifican en tres grupos, según el riesgo de desarrollar posteriormente un cáncer de mama: 1) *alteraciones mamarias no proliferativas;* 2) *enfermedad mamaria proliferativa,* y 3) *hiperplasia atípica.* La mayoría es motivo de consulta cuando se detecta por mamografía o como hallazgos accidentales en piezas quirúrgicas.

Alteraciones mamarias no proliferativas (alteraciones fibroquísticas)

Este conjunto abarca alteraciones morfológicas frecuentes que a menudo se agrupan bajo el nombre de *alteraciones fibroquísticas.* Para el clínico, este término podría significar mamas «aterronadas irregulares» a la palpación; al radiólogo le sugiere mama densa con quistes, y al anatomopatólogo, hallazgos histológicos benignos. Estas lesiones se denominan *no proliferativas* con el fin de indicar que no se asocian a un mayor riesgo de cáncer de mama.

MORFOLOGÍA

Hay tres alteraciones morfológicas principales: 1) alteración quística, a menudo con metaplasia apocrina; 2) fibrosis, y 3) adenosis.

- ***Quistes.*** Se forman quistes pequeños por la dilatación de los lobulillos, que pueden, a su vez, unirse y formar quistes de mayor tamaño. Los quistes intactos contienen un líquido turbio y semitransparente de color marrón o azul (quistes de cúpula azul) (v. fig. 23-6*B*). Los quistes están revestidos por un epitelio atrófico aplanado o bien por células apocrinas metaplásicas. Estas últimas contienen abundante citoplasma granular eosinófilo y núcleos redondeados; son muy parecidas al epitelio apocrino normal de las glándulas sudoríparas (v. fig. 23-6*C*). Las calcificaciones son frecuentes y pueden detectarse en la mamografía (fig. 23-6*A*). Los quistes suscitan dudas cuando son únicos y firmes a la palpación. El diagnóstico se confirma por la desaparición de la masa tras aspirar con aguja fina su contenido.
- ***Fibrosis.*** Los quistes se rompen a menudo, liberando material secretor al estroma adyacente. La inflamación crónica y fibrosis resultantes contribuyen a la nodularidad palpable de la mama.
- ***Adenosis.*** Se define como aumento en el número de ácinos por lobulillo. Es una característica normal de la gestación. En mujeres no gestantes puede aparecer una adenosis focal. En ocasiones hay calcificaciones dentro de las luces. Los ácinos están revestidos por células cilíndricas, que presentan una imagen benigna o bien muestran atipia nuclear **(«atipia epitelial plana»).** La atipia epitelial plana es una proliferación clonal asociada a deleciones del cromosoma 16q. Se cree que esta lesión es el primer precursor

reconocible de los cánceres de mama de bajo grado, pero no conlleva un aumento del riesgo de cáncer, presumiblemente porque otros pasos son los limitantes del proceso en el desarrollo del cáncer.

Los **adenomas de la lactancia** se manifiestan como masas palpables en mujeres gestantes o durante la lactancia. Consisten en tejido mamario de aspecto normal con los cambios correspondientes a la lactancia. No se ha demostrado que estas lesiones sean neoplásicas y quizá representen simplemente una respuesta local exagerada a las hormonas de la gestación.

Enfermedad proliferativa de la mama sin atipia

Las lesiones caracterizadas por proliferación de células epiteliales, sin atipia, se asocian a un pequeño aumento del riesgo de carcinoma posterior en ambas mamas. Habitualmente se detectan en forma de densidades mamográficas, calcificaciones o hallazgos incidentales en biopsias realizadas por otros motivos. Estas lesiones no son clonales y, por lo general, no se encuentran alteraciones genéticas. Así pues, son factores predictivos de riesgo, pero es improbable que se trate de auténticos precursores de carcinomas.

MORFOLOGÍA

Hiperplasia epitelial. Los conductos y lobulillos mamarios normales están revestidos por una doble capa de células mioepiteliales y luminales (fig. 23-7*A*). En la hiperplasia epitelial, un número mayor de ambas células, mioepiteliales y luminales, revisten y distienden los conductos y lobulillos. A menudo se observan luces irregulares en la periferia de las masas celulares (fig. 23-7*B*). La hiperplasia epitelial suele ser un hallazgo incidental.

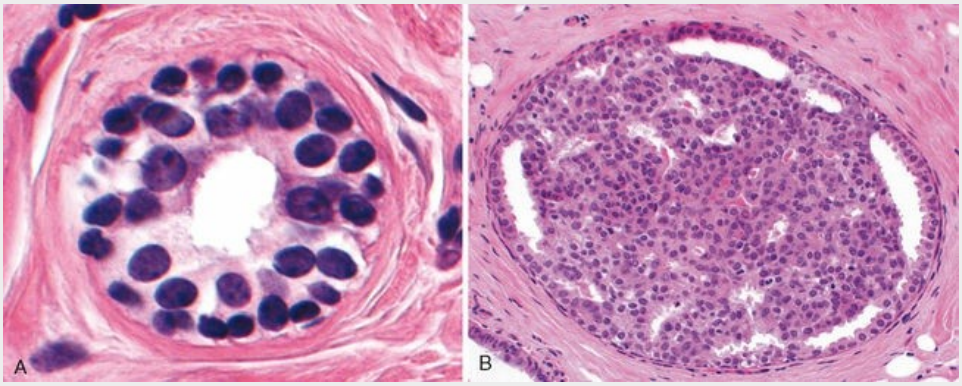

FIGURA 23-7 **A.** Conducto o ácino normal con una sola capa de células mioepiteliales de localización basal (células con núcleos oscuros y compactos y citoplasma escaso) y una única capa de células luminales (células con núcleos abiertos más grandes, nucléolos pequeños y citoplasma más abundante). **B.** Hiperplasia epitelial. La luz está ocupada por una población heterogénea y mixta de células luminales y mioepiteliales. En la periferia predominan los agujeros irregulares en forma de hendiduras.

Adenosis esclerosante. Hay un número mayor de ácinos, comprimidos y distorsionados, en la parte central de la lesión. A veces, la fibrosis del estroma comprime por completo las luces, creando la imagen de cordones sólidos o hileras dobles de células situadas en el seno de un estroma denso, patrón histológico que en ocasiones recuerda mucho al del carcinoma invasivo (fig. 23-8). La adenosis esclerosante es motivo de consulta médica por masa palpable, densidad radiológica o calcificaciones.

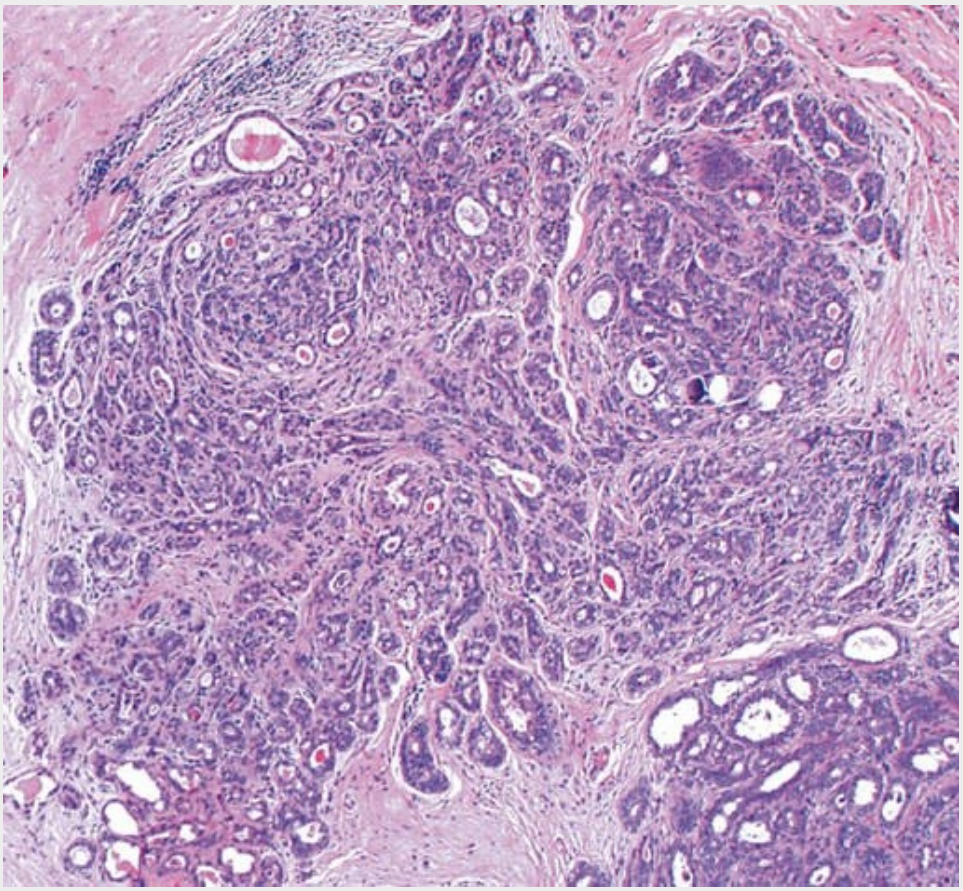

FIGURA 23-8 Adenosis esclerosante. La unidad ductolobulillar terminal afectada está aumentada de tamaño, y los ácinos resultan comprimidos y distorsionados por el denso estroma. Hay calcificaciones en algunas luces. A diferencia de los carcinomas, los ácinos se disponen en remolinos y el límite externo está bien definido.

Lesión esclerosante compleja. Estas lesiones tienen componentes de adenosis esclerosante, papilomas e hiperplasia epitelial. Uno de los componentes de este grupo, la lesión esclerosante radial («cicatriz radial»), presenta una forma irregular y puede ser muy parecida al carcinoma invasivo en la mamografía, la inspección visual y el estudio histológico (fig. 23-9). El nido central de glándulas atrapadas en un estroma hialinizado está rodeado por proyecciones alargadas en forma de radios hacia el estroma. El término *cicatriz radial* es confuso, porque estas lesiones no se asocian a antecedentes de traumatismos ni cirugía.

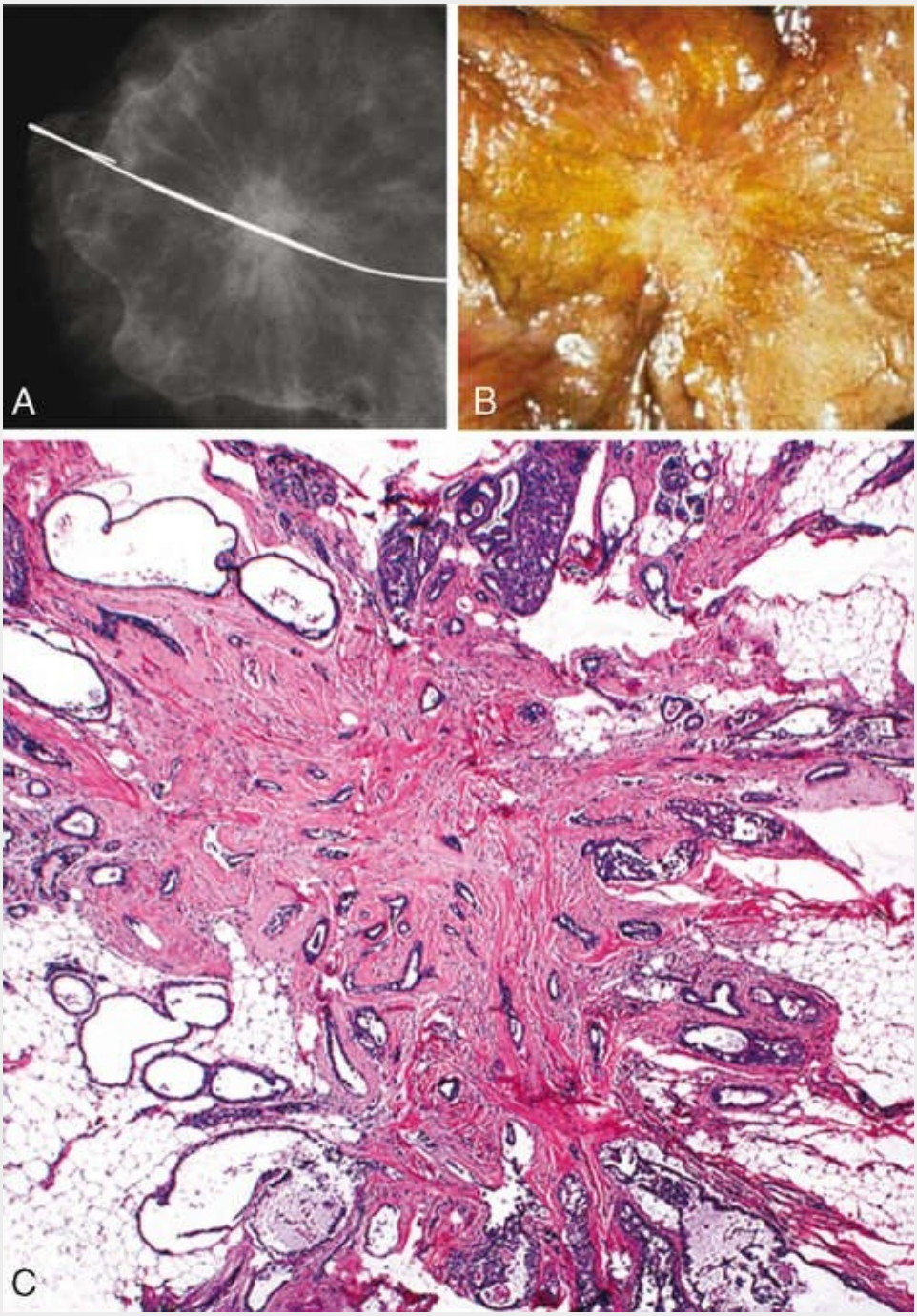

FIGURA 23-9 Lesión esclerosante radial. **A.** La radiografía muestra una masa central irregular con proyecciones radiopacas alargadas. **B.** A simple vista, la masa parece sólida y de bordes irregulares, pero no es tan firme como un carcinoma invasivo. **C.** La masa está compuesta por un nido central de túbulos pequeños atrapados en un estroma fibroso denso y múltiples proyecciones que contienen epitelio con grados variables de hiperplasia y formación de quistes.

Papiloma. Los papilomas crecen dentro de conductos dilatados y están compuestos por múltiples ejes fibrovasculares que se ramifican (fig. 23-10). A menudo hay hiperplasia epitelial y metaplasia apocrina. Los papilomas de conductos grandes están situados en los senos galactóforos del pezón y suelen ser únicos. Los papilomas de conductos pequeños son habitualmente múltiples y se localizan en zonas más profundas del sistema ductal.

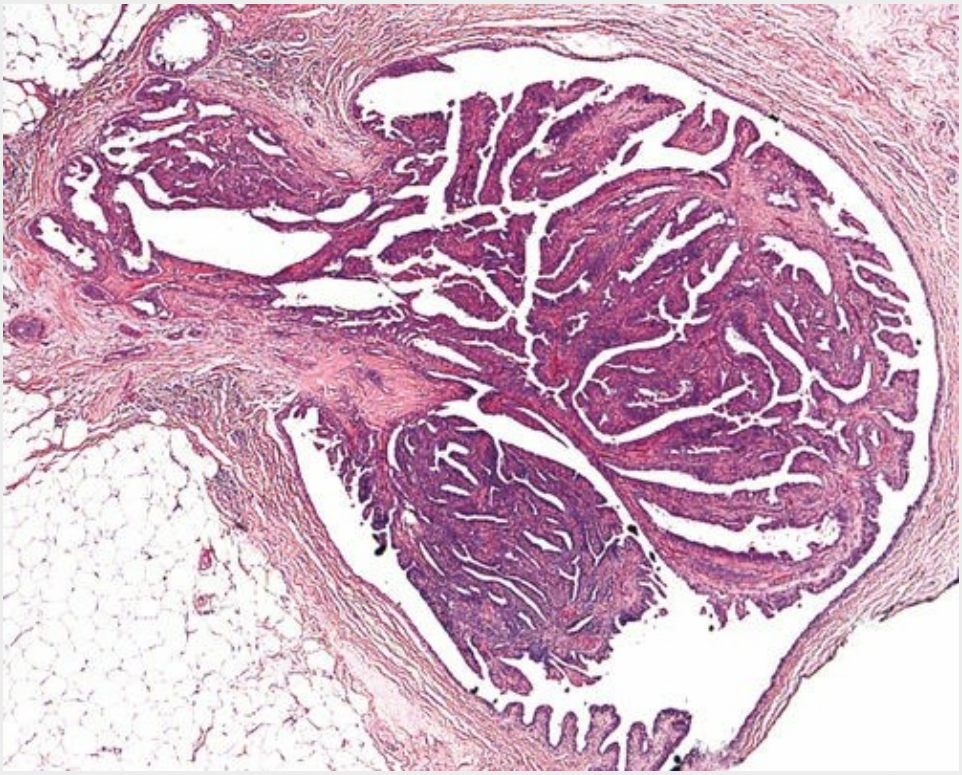

FIGURA 23-10 Papiloma intraductal. Un eje fibrovascular central se extiende desde la pared de un conducto. Las papilas se ramifican dentro de la luz y están revestidas por células mioepiteliales y luminales.

Más del 80% de los papilomas de conductos grandes producen secreciones por el pezón. Algunas de ellas son sanguinolentas, cuando el eje sufre una torsión causante de infarto. Las secreciones serosas se deben al bloqueo intermitente y liberación de las secreciones mamarias normales, o bien a la irritación del conducto por la presencia del papiloma. La mayoría de los papilomas de conductos pequeños son motivo de consulta por presentarse en forma de masas pequeñas palpables, o densidades y calcificaciones en la mamografía.

Ginecomastia

La ginecomastia (aumento de tamaño de la mama en los hombres) es la única lesión benigna observada con cierta frecuencia en la mama masculina. Se manifiesta por aumento de tamaño subareolar de tipo botón, y puede ser uni- o bilateral. Al microscopio se observa un incremento del tejido conjuntivo colágeno denso asociado a hiperplasia epitelial del revestimiento de los conductos, con micropapilas que típicamente se afilan hacia el extremo (fig. 23-11). Casi nunca se aprecia formación de lobulillos.

FIGURA 23-11 Ginecomastia. El aumento de tamaño de la mama en los hombres se debe a un incremento del número de conductos acompañado de un estroma celular poco denso. No hay formación de lobulillos.

La ginecomastia se produce como resultado de un desequilibrio entre los estrógenos, que estimulan el tejido mamario, y los andrógenos, que contrarrestan dichos efectos. Puede aparecer durante la pubertad, en personas muy ancianas o en cualquier momento de la etapa adulta en presencia de un hiperestrogenismo. La más importante de las causas de este trastorno es la cirrosis hepática, porque este órgano es el encargado de metabolizar los estrógenos. En los hombres ancianos, la ginecomastia puede deberse a un aumento relativo de los estrógenos al disminuir la producción testicular de andrógenos. Compuestos como el alcohol, la marihuana, la heroína, el tratamiento antirretrovírico y los esteroides anabolizantes se han asociado a ginecomastia. Rara vez, este trastorno forma parte del síndrome de Klinefelter (cariotipo XXY) o aparece asociado a neoplasias testiculares funcionantes, por ejemplo, tumores de las células de Leydig o Sertoli. Del mismo modo que la enfermedad proliferativa en las mujeres, la ginecomastia podría conllevar un riesgo ligeramente mayor de cáncer de mama.

Enfermedad proliferativa de la mama con atipia

La hiperplasia atípica es una proliferación clonal que posee algunas (pero no todas) de las características histológicas necesarias para el diagnóstico de carcinoma *in situ*. Se asocia a un riesgo moderadamente aumentado de carcinoma y comprende dos formas, hiperplasia ductal atípica e hiperplasia lobulillar atípica. La hiperplasia ductal atípica está presente en el 5-17% de las

piezas de biopsias realizadas por calcificaciones. La hiperplasia lobulillar atípica es un hallazgo incidental encontrado en menos del 5% de las biopsias.

MORFOLOGÍA

La **hiperplasia ductal atípica** se reconoce por su parecido histológico al carcinoma ductal *in situ* (CDIS). Corresponde a una proliferación relativamente uniforme de células dispuestas a intervalos regulares, en ocasiones con espacios cribiformes. Se diferencia del CDIS por que solo ocupa parcialmente los conductos afectados (fig. 23-12*A*).

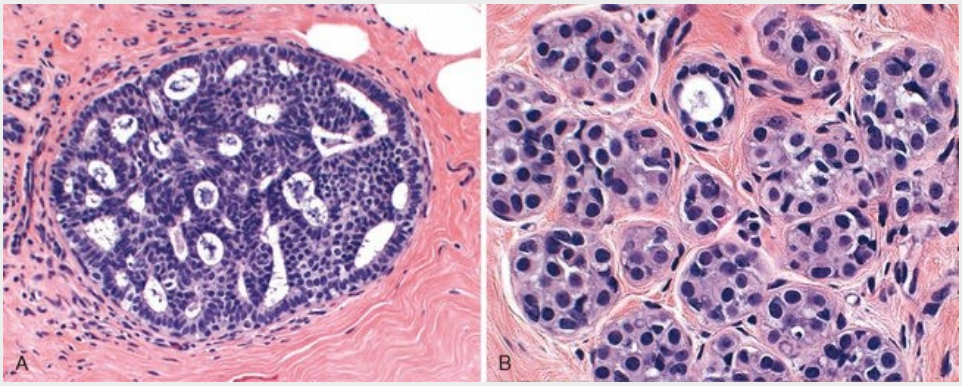

FIGURA 23-12 **A.** Hiperplasia ductal atípica. Un conducto está ocupado por una población mixta de células, que corresponden a células cilíndricas orientadas en la periferia y células más redondeadas en la porción central. Aunque algunos de los espacios son redondos y regulares, los periféricos aparecen irregulares y con forma de hendidura. Estas características resultan muy atípicas, pero no cumplen los criterios diagnósticos de carcinoma ductal *in situ.* **B.** Hiperplasia lobulillar atípica. El lobulillo está ocupado parcialmente por una población de células pequeñas uniformes, redondeadas y escasamente conectadas entre sí. Aunque las células son morfológicamente idénticas a las del carcinoma lobulillar *in situ,* la extensión de la lesión no es suficiente para establecer este diagnóstico.

La **hiperplasia lobulillar atípica** está compuesta por células idénticas a las del carcinoma lobulillar *in situ* (descrito más adelante), pero las células no ocupan ni distienden más del 50% de los ácinos de un lobulillo (fig. 23-12*B*). En la hiperplasia lobulillar atípica, puede haber células lobulillares atípicas entre la membrana basal del conducto y las células luminales normales situadas por encima.

Las hiperplasias ductales y lobulillares atípicas en ocasiones tienen aberraciones cromosómicas adquiridas, como pérdida de 16q o ganancia de 17p, alteraciones que también se encuentran en el carcinoma *in situ.* La hiperplasia lobulillar atípica presenta, asimismo, pérdida de expresión de cadherina E, característica compartida con el carcinoma lobulillar *in situ* (explicado más adelante). Esta forma de diseminación epitelial se denomina «pagetoide» por su parecido con la enfermedad de Paget, descrita más adelante.

Importancia clínica de las alteraciones epiteliales benignas

Los estudios epidemiológicos han establecido la asociación entre las alteraciones histológicas benignas y el desarrollo posterior de un cáncer invasivo (tabla 23-1). Las alteraciones no proliferativas no aumentan el riesgo de cáncer. En la enfermedad proliferativa, el riesgo se multiplica por 1,5-2, mientras que las proliferativas con atipia elevan el riesgo al cuádruple o quíntuple. Ambas mamas asumen el aumento, aunque el riesgo de la mama ipsolateral podría ser ligeramente mayor. La reducción del riesgo se consigue mediante mastectomía profiláctica bilateral o tratamiento con antagonistas de estrógenos, como tamoxifeno. No obstante, menos del 20% de las mujeres con hiperplasia atípica desarrollan cáncer de mama y, por este motivo, muchas eligen un seguimiento clínico y radiológico estrecho antes que las intervenciones terapéuticas.

Tabla 23-1

Lesiones epiteliales de la mama y riesgo de desarrollar carcinoma invasivo

Lesión patológica	Riesgo relativo (riesgo absoluto vital)*
Alteraciones mamarias no proliferativas (alteraciones fibroquísticas)	1 (3%)
Estasis de conductos Quistes Cambio apocrino Hiperplasia leve Adenosis Fibroadenoma sin características complejas	
Enfermedad proliferativa sin atipia	1,5-2 (5-7%)
Hiperplasia moderada o florida Adenosis esclerosante Papiloma Lesión esclerosante compleja (cicatriz radial) Fibroadenoma con características complejas	
Enfermedad proliferativa con atipia	4-5 (13-17%)
Hiperplasia ductal atípica (HDA) Hiperplasia lobulillar atípica (HLA)	
Carcinoma *in situ*	8-10 (25-30%)
Carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS)	
Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)	

*El riesgo relativo es el riesgo comparado con las mujeres sin ningún factor de riesgo. El riesgo absoluto vital es el porcentaje de pacientes que cabe esperar que desarrollen un carcinoma invasivo en caso de no ser tratados.

CONCEPTOS CLAVE

Lesiones epiteliales benignas

Las lesiones epiteliales benignas no suelen causar síntomas, pero, a menudo, se detectan por calcificaciones o densidades mamográficas.

Estas lesiones se clasifican según el riesgo posterior de cáncer en ambas mamas.

La mayoría no son precursoras de cáncer.

Aunque es posible reducir el riesgo mediante cirugía o quimioprevención, la mayoría de las mujeres no desarrollará cáncer y muchas se decantan por el seguimiento en vez de las intervenciones.

Carcinoma de mama

El carcinoma de mama es la neoplasia maligna no cutánea más frecuente en las mujeres, solo superada por el cáncer de pulmón como causa de muerte por cáncer. Una mujer que viva hasta los 90 años tiene una probabilidad de una de ocho de desarrollar cáncer de mama. En 2012, cerca de 226.000 mujeres estadounidenses recibieron el diagnóstico de cáncer de mama invasivo, 63.000 de carcinoma *in situ* y casi 40.000 fallecieron por esta enfermedad (datos de Surveillance Epidemiology and End Results [SEER] obtenidos en http://seer.cancer.gov/). Resulta irónico y a la vez trágico que la neoplasia de un órgano expuesto, fácilmente accesible a la autoexploración y vigilancia clínica, siga cobrándose tantas vidas.

Casi todas las neoplasias malignas de la mama son adenocarcinomas y, según la expresión de receptores de estrógenos y HER2, se dividen en tres subgrupos biológicos principales: *positivos para receptores de estrógenos (RE), negativos para HER2* (el 50-65% de los tumores); *positivos para HER2* (el 10-20%, que pueden ser positivos o negativos para RE); y *negativos para RE y HER2* (el 10-20% de los tumores). Estos grupos (descritos detalladamente más adelante) muestran diferencias llamativas respecto a sus características anatomopatológicas y de las pacientes, respuesta al tratamiento y pronóstico.

Incidencia y epidemiología

El cáncer de mama es excepcional en mujeres menores de 25 años, pero la incidencia aumenta rápidamente después de los 30 (fig. 23-13). Los cánceres positivos para RE siguen aumentando con la edad, mientras que la incidencia de cánceres negativos para RE y positivos para HER2 se mantiene relativamente constante. El número de cánceres positivos para RE diagnosticados en mujeres ancianas ha aumentado a consecuencia de la detección sistemática mediante mamografía (que detecta predominantemente los cánceres positivos para RE) y la hormonoterapia sustitutiva (asociada a un incremento de este tipo de cáncer). Como resultado, los cánceres negativos para RE y positivos para HER2 suman cerca de la mitad de los tumores de mujeres jóvenes, pero menos del 20% de los cánceres de mujeres de más edad.

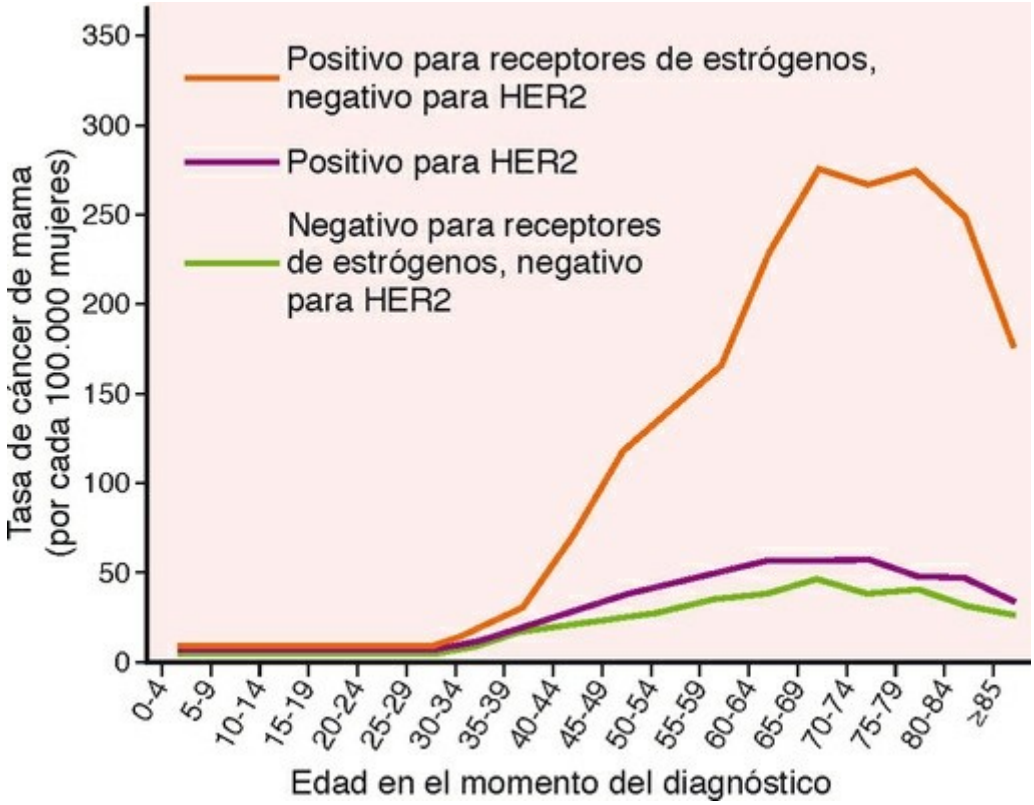

FIGURA 23-13 Incidencia de cánceres de mama positivos para RE, negativos para RE y positivos para HER2 según la edad. Las tasas son por cada 100.000 mujeres. Los cánceres negativos para RE y positivos para HER2 tienen una incidencia relativamente constante después de los 40 años de edad. Por el contrario, los cánceres positivos para RE muestran un notable aumento de la incidencia, que se inicia en torno a los 40 años y alcanza su máximo entre los 70 y los 80 años de edad.

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) casi nunca es palpable y se detecta por mamografía prácticamente siempre. El aumento de los diagnósticos de carcinoma invasivo y CDIS después de 1980 está relacionado con la introducción de la detección sistemática mediante mamografía y queda limitado a las mujeres de más edad (fig. 23-14). Las tasas de detección sistemática se han estabilizado recientemente en torno al 65-75% de las mujeres candidatas, y el número de nuevos diagnósticos de cáncer de mama también ha alcanzado una meseta. En las décadas de detección sistemática, el número de cánceres en estadio I (carcinomas pequeños con ganglios negativos) ha aumentado, mientras que ha descendido la cifra de carcinomas de mama grandes con ganglios positivos o en estadio avanzado (estadios de II a IV).

El cáncer infiltrante es menos frecuente globalmente en las mujeres de raza no blanca, especialmente en las de mayor edad (fig. 23-15). El promedio de edad al diagnóstico es de 61 años para las mujeres blancas, 56 para las de origen hispano y 46 para las mujeres afroamericanas. Solo el 20% de las mujeres blancas no hispanas reciben el diagnóstico a una edad inferior a los 50 años, comparado con el 35% de las afroamericanas y el 31% de las mujeres hispanas. La incidencia de cánceres negativos para RE y positivos para HER2 es relativamente constante en todos los grupos étnicos, pero el número de

cánceres positivos para RE es menor en las mujeres no blancas.

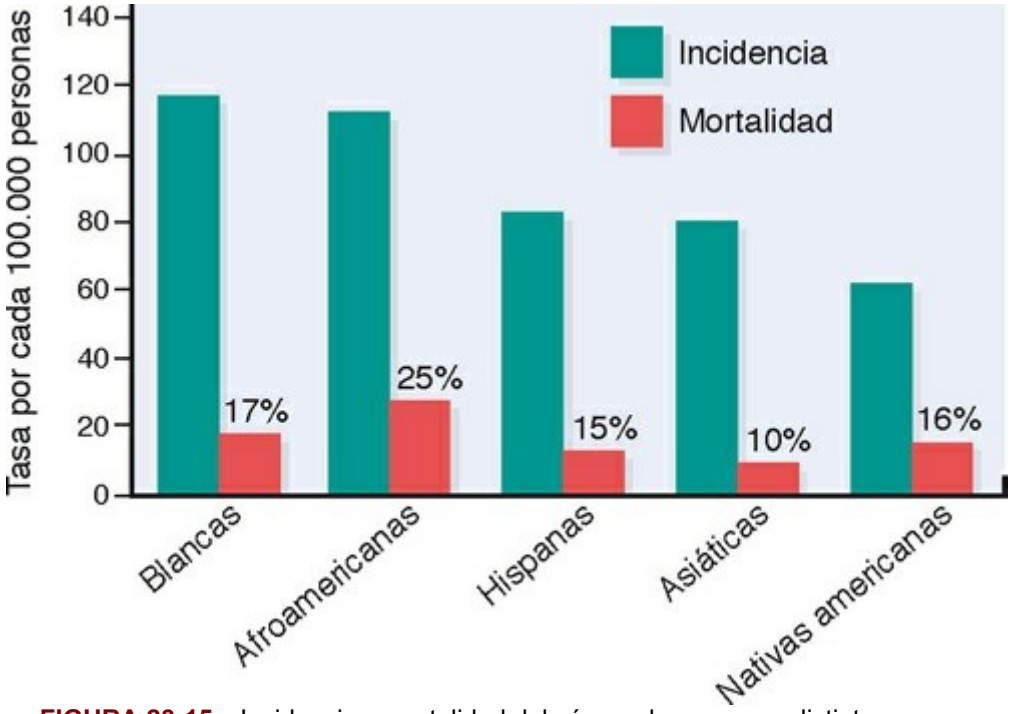

FIGURA 23-15 Incidencia y mortalidad del cáncer de mama en distintos grupos étnicos (datos tomados de los North American Association of Central Cancer Registries). Las mujeres de raza blanca tienen la incidencia más alta de cáncer de mama, pero las afroamericanas presentan la mayor tasa de mortalidad. Posibles factores contribuyentes a estas diferencias son factores socioeconómicos (mayor acceso a la atención médica entre las mujeres blancas) y biológicos, especialmente la mayor incidencia de tumores agresivos de gran malignidad negativos para RE en las mujeres afroamericanas de menor edad.

El riesgo de muerte por cáncer de mama en las mujeres diagnosticadas de esta enfermedad permaneció constante muchos años, pero desde 1994 ha disminuido gradualmente, del 30 al 20%, aproximadamente. Este descenso se atribuye a la detección sistemática mediante mamografía, además de a la mayor eficacia de los tratamientos. No obstante, la reducción de la tasa de mortalidad ha sido menos notable en las mujeres afroamericanas, que tienen la tasa más alta (v. fig. 23-15). Aunque esta diferencia se explica en parte por el desigual acceso a la atención médica, los cánceres de mama en mujeres afroamericanas también son, en promedio, más agresivos biológicamente, ya que resultan con más probabilidad negativos para RE y tienen un grado de malignidad nuclear alto.

La incidencia de cáncer de mama es de cuatro a siete veces más alta en EE. UU. y Europa que en otros países, pero las tasas están aumentando en todo el mundo, y para 2020 se prevé que el 70% de los casos se produzcan en países en vías de desarrollo. Este cambio en la incidencia probablemente se relacione con la adopción del estilo de vida occidental, que incluye retraso de la gestación, menos embarazos y reducción de la lactancia materna.

Factores de riesgo.

Aparte del sexo femenino (99% de los afectados son mujeres), los factores de riesgo fundamentales están relacionados con factores hereditarios, exposición a los estrógenos a lo largo de la vida y, en menor grado, factores ambientales o del estilo de vida. Los siguientes son algunos de los muchísimos factores de riesgo identificados:

- ***Mutaciones en la línea germinal.*** Cerca del 5-10% de los cánceres de mama aparecen en personas con mutaciones en la línea germinal de genes supresores de tumores (descrito más adelante). En estas personas, el riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida puede superar el 90%.
- ***Familiares de primer grado con cáncer de mama.*** Aproximadamente el 15-20% de las mujeres con cáncer de mama tienen una familiar de primer grado afectada (madre, hermana o hija), pero no presentan mutaciones génicas identificadas en el cáncer de mama. Este aumento del riesgo se debe, probablemente, a la interacción entre genes de susceptibilidad de bajo riesgo y factores ambientales comunes. Se están utilizando los estudios de asociación pangenómicos para identificar variantes genéticas candidatas. Es importante resaltar que el riesgo no es mayor si la única familiar afectada es la madre y presentó el cáncer después de la menopausia.
- ***Raza/grupo étnico.*** El origen étnico se correlaciona con el riesgo de cáncer de mama. Las mujeres blancas no hispanas tienen la incidencia máxima en EE. UU. (v. fig. 23-15). La variación en la frecuencia de los genes del cáncer de mama en los distintos grupos étnicos es, en parte, la responsable de estas diferencias. Por ejemplo, las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* en la línea germinal son especialmente prevalentes en las poblaciones de judías askenazíes.
- ***Edad.*** El riesgo de cáncer de mama aumenta a lo largo de toda la vida de la mujer, alcanzando su máximo a los 70-80 años, para reducirse ligeramente después (v. fig. 23-13).
- ***Edad en la menarquia.*** La menarquia a edades inferiores a 11 años aumenta el riesgo en el 20%, comparado con la menarquia en edades superiores a 14. La menopausia tardía también aumenta el riesgo.
- ***Edad al tener el primer hijo.*** Una gestación a término antes de los 20 años disminuye a la mitad el riesgo respecto a mujeres nulíparas o aquellas que tienen más de 35 años la primera vez que dan a luz un recién nacido vivo.
- ***Enfermedad mamaria benigna.*** Una biopsia previa de mama que revele hiperplasia atípica o alteraciones proliferativas aumenta el riesgo de carcinoma invasivo (v. tabla 23-1).
- ***Exposición a los estrógenos.*** La hormonoterapia menopáusica aumenta el riesgo de cáncer de mama, especialmente cuando se administran estrógenos junto con un progestágeno durante años. La mayoría de los cánceres en exceso son pequeños carcinomas positivos para RE. Por el contrario, los anticonceptivos orales no parecen aumentar el riesgo de cáncer de mama. La reducción de los estrógenos endógenos mediante

ovariectomía disminuye el riesgo de desarrollar cáncer de mama en un 75%. Aquellos fármacos que bloquean los efectos estrogénicos (p. ej., tamoxifeno) o inhiben la formación de estrógenos (p. ej., inhibidores de la aromatasa) también reducen el riesgo de cáncer de mama positivo para RE.

- ***Densidad de la mama.*** Las mujeres con mamas muy densas en la mamografía tienen un riesgo de cáncer de mama (positivo y negativo para RE) 6-8 veces superior al de aquellas mujeres con una menor densidad. La densidad mamaria elevada se agrupa en familias y está correlacionada con otros factores de riesgo, como mayor edad al tener el primer hijo, menos hijos y hormonoterapia menopáusica. En las mujeres de más edad, la persistencia de una densidad alta puede deberse a la ausencia de involución mamaria normal.
- ***Exposición a la radiación.*** La radiación del tórax, ya sea como tratamiento para el cáncer, exposición a una bomba atómica o accidentes nucleares, se asocia a una frecuencia mayor de cáncer de mama. El riesgo es máximo cuando la exposición ocurre en edades jóvenes y con dosis altas de radiactividad. Por ejemplo, las mujeres que recibieron radiación en el tórax por un linfoma de Hodgkin durante la adolescencia y principios de la tercera década de la vida tienen un riesgo del 20-30% de desarrollar cáncer de mama en los 10-30 años posteriores. Las mujeres ancianas sometidas a radiación no presentan este riesgo.
- ***Carcinoma de la mama contralateral o del endometrio.*** Cerca del 1% de las mujeres con cáncer de mama desarrolla un segundo carcinoma mamario contralateral cada año. Los carcinomas endometriales y de mama comparten varios factores de riesgo, el más importante es la exposición a estimulación estrogénica prolongada.
- ***Dieta.*** Los estudios de gran tamaño no han conseguido encontrar correlaciones sólidas entre el riesgo de cáncer de mama y la ingesta dietética de algún tipo específico de alimento. El consumo moderado o importante de alcohol aumenta el riesgo.
- ***Obesidad.*** Las mujeres obesas menores de 40 años tienen menos riesgo como resultado de los ciclos anovulatorios y las concentraciones de progesterona más bajas. Por el contrario, las mujeres obesas posmenopáusicas presentan un riesgo mayor, atribuido a la síntesis de estrógenos en los depósitos de grasa.
- ***Ejercicio.*** Probablemente exista un pequeño efecto protector para las mujeres físicamente activas.
- ***Lactancia materna.*** Cuanto más tiempo mantenga la lactancia una mujer, mayor es la reducción del riesgo. La lactancia suprime la ovulación y tal vez active la diferenciación terminal de las células luminales. La incidencia más baja de cáncer de mama en los países en vías de desarrollo puede explicarse, en gran medida, por la mayor frecuencia y duración de la lactancia materna de los hijos.
- ***Toxinas ambientales.*** Hay dudas sobre si algunos contaminantes ambientales, como los pesticidas organoclorados, tienen efectos

estrogénicos en las personas. Se están investigando intensamente posibles relaciones con el riesgo de cáncer de mama, pero hasta la fecha no se han establecido asociaciones definitivas.

Etiología y patogenia

Al igual que otros cánceres, los de mama son proliferaciones clonales que nacen de células con múltiples aberraciones genéticas, cuya adquisición está influida por la exposición a hormonas y genes de susceptibilidad heredados. Los cánceres de mama pueden ser hereditarios, apareciendo en mujeres con mutaciones de genes supresores de tumores en la línea germinal, o esporádicos. No obstante, los factores ambientales influyen claramente en la penetrancia de las formas hereditarias de cáncer de mama, y tanto los factores genéticos como los ambientales contribuyen a las formas esporádicas. La identificación de los genes de susceptibilidad al cáncer de mama ha significado una gran aportación al conocimiento de la patogenia de las formas familiares y esporádicas de esta enfermedad. Comenzaremos la exposición por el cáncer de mama hereditario y los genes de susceptibilidad principales.

Cáncer de mama familiar

Cerca del 12% de los cánceres de mama se produce debido a la herencia de un gen o genes de susceptibilidad identificable. La probabilidad de una etiología hereditaria aumenta cuando hay múltiples familiares de primer grado afectados, cánceres de inicio precoz, cánceres múltiples o miembros de la familia con otros tipos específicos de cáncer. Al igual que sucede en otros cánceres familiares (v. capítulo 7), en algunos casos el riesgo de cáncer es un rasgo autosómico dominante transmitido por la herencia de una copia defectuosa de un gen supresor de tumores. En esos casos, una sola mutación esporádica en el otro alelo normal es todo lo que se necesita para perder por completo la función supresora de tumores, que probablemente sea la mutación impulsora desencadenante de estas formas de cáncer de mama. Los principales genes de susceptibilidad conocidos para el cáncer de mama familiar –*BRCA1, BRCA2, TP53* y *CHEK2*– son todos ellos genes supresores de tumores que participan normalmente en la reparación del ADN y el mantenimiento de la integridad genómica (v. capítulo 7; tabla 23-2). Es probable que la pérdida de función completa de estas proteínas cree un fenotipo «mutante», una mayor propensión a acumular daños genéticos que acelera el desarrollo del cáncer.

Tabla 23-2

Mutaciones «monogénicas» más frecuentes asociadas a la susceptibilidad hereditaria al cáncer de mama

Gen (localización) Síndrome (incidencia)*	% de cánceres hereditarios «de gen único»†	Riesgo de cáncer de mama a los 70 años‡	Cambios en cáncer de mama esporádico	Otros cánceres asociados	Funciones	Comentarios
BRCA1 (17q21) Cáncer de mama y ovario familiar (1 de 860)	52% (~ 2% de todos los cánceres de mama)	40-90%	Mutaciones infrecuentes; inactivado por metilación en el 50% de algunos subtipos (p. ej., medular y metaplásico)	Ovario, mama en hombres (pero menos que *BRCA2*), próstata, páncreas, trompas de Falopio	Supresor de tumores, regulación de la transcripción, reparación de roturas de ADN de doble cadena	Los carcinomas de mama suelen ser poco diferenciados y triples negativos, y tienen mutaciones de *TP53*
BRCA2 (13q12-13) Cáncer de mama y ovario familiar (1 de 740)	32% (~ 1% de todos los cánceres de mama)	30-90%	Mutaciones y pérdida de expresión son infrecuentes	Ovario, mama en hombres, próstata, páncreas, estómago, melanoma, vesícula biliar, conducto biliar, faringe	Supresor de tumores, regulación de la transcripción, reparación de roturas de ADN de doble cadena	Las mutaciones bialélicas en la línea germinal causan una forma infrecuente de anemia de Fanconi
TP53 (17p13.1) Li-Fraumeni (1 de 20.000)	3% (~ 1% de todos los cánceres de mama)	> 90%	Mutaciones en el 20%; LOH en el 30-42%; más frecuente en los cánceres triplemente negativos	Sarcoma, leucemia, tumores cerebrales, carcinoma cortical suprarrenal, otros	Supresor de tumores con funciones críticas en el control del ciclo celular, replicación y reparación del ADN, y apoptosis	El *TP53* es el gen mutado con más frecuencia en los cánceres de mama esporádicos El 53% son positivos para RE y HER2
CHEK2 (22q12.1) (1 de 100)	5% (~ 1% de todos los cánceres de mama)	10-20%	Mutaciones en el 5%	Próstata, glándula tiroidea, riñón, colon	Cinasa del punto de control del ciclo celular, detección y reparación del ADN dañado, activa *BRCA1* y p53 mediante fosforilación	Podría aumentar el riesgo de cáncer de mama tras exposición a la radiación El 70-80% son positivos para RE

LOH, pérdida de heterocigosidad.

*Frecuencia de heterocigotos en la población de EE. UU.; la incidencia de mutaciones génicas es mayor en ciertos grupos étnicos (p. ej., las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* son más frecuentes en judíos askenazíes).

†Definido como cánceres de mama familiares que muestran un patrón de herencia compatible con un efecto fundamental de un único gen.

‡El riesgo varía según la mutación específica y probablemente se vea modificado por otros genes.

Las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* son responsables del 80-90% de los cánceres de mama familiares «monogénicos» y de aproximadamente el 3% de todos los cánceres de mama. La penetrancia (porcentaje de portadores que desarrolla cáncer de mama) oscila entre el 30 y el 90% según la mutación específica presente. Las mutaciones del *BRCA1* también aumentan notablemente el riesgo de desarrollar carcinoma de ovario, que aparece hasta en el 20-40% de las portadoras. El *BRCA2* conlleva un riesgo menor de carcinoma ovárico (10-20%), pero se asocia más frecuentemente a cáncer de mama en hombres. Los portadores de mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* también tienen más riesgo de padecer otros cánceres epiteliales, como carcinoma de próstata y páncreas.

BRCA1 (en el cromosoma 17q21) y *BRCA2* (en el cromosoma 13q12.3) son genes grandes y el cáncer de mama familiar se ha asociado a cientos de mutaciones distintas distribuidas por todas sus regiones codificantes. La frecuencia de mutaciones que aumentan el riesgo de cáncer de mama solo es de 1/400 personas en la población general, aproximadamente, y los polimorfismos sin consecuencias son frecuentes. Como resultado, las pruebas genéticas son difíciles y, por lo general, se limitan a personas con antecedentes familiares importantes o aquellos que pertenecen a ciertos grupos étnicos. Por ejemplo, en poblaciones de judíos askenazíes, cerca de 1

de cada 40 es portador de tres mutaciones específicas, dos en el *BRCA1* y una en el *BRCA2*. La identificación de portadoras es importante, porque una mayor vigilancia, la mastectomía profiláctica y la ovariosalpingectomía reducen la morbimortalidad asociada al cáncer.

Los cánceres de mama asociados a *BRCA1* con frecuencia son mal diferenciados, presentan «características medulares» (patrón de crecimiento sincitial con bordes protuberantes y reacción linfocítica, descrito más adelante) y biológicamente son muy similares a los cánceres de mama negativos para RE y HER2 identificados como de «tipo basal» según el perfil de expresión génica (descrito más adelante), así como a los carcinomas serosos de ovario (v. capítulo 22). Los carcinomas de mama asociados a *BRCA2* también tienden a ser relativamente mal diferenciados, pero son positivos para RE con más frecuencia que los de *BRCA1*.

Los demás genes de susceptibilidad conocidos representan menos del 10% de los carcinomas de mama hereditarios (v. tabla 23-2). Las mutaciones en la línea germinal de *TP53* (síndrome de Li-Fraumeni) y de *CHEK2*, en conjunto, explican cerca del 8% de los cánceres de mama causados por genes únicos. Otros tres genes supresores de tumores –*PTEN* (síndrome de Cowden), *STK11* (síndrome de Peutz-Jeghers) y *ATM* (ataxia-telangiectasia)– están mutados en menos del 1% de todos los cánceres de mama familiares.

La mayoría de estos genes tienen funciones complejas e interrelacionadas orientadas a mantener la integridad del genoma. Cuando el ADN resulta dañado, la célula tiene que detener su ciclo celular y reparar el ADN, o bien morir por apoptosis. La ATM percibe el daño del ADN y, junto con p53 y CHEK2, induce la detención del ciclo celular. BRCA1, BRCA2 y CHEK2 son muy importantes para reparar las roturas del ADN de doble cadena. Si se altera cualquiera de estas funciones, aumenta la probabilidad de que las células con daños permanentes en su ADN sobrevivan y la mutación se propagará.

Aun así, tenemos que admitir que desconocemos por qué el mal funcionamiento de estos genes, especialmente *BRCA1* y *BRCA2*, se asocia más al cáncer de mama que a otros. BRCA1 y BRCA2 pertenecen a un gran complejo de proteínas necesarias para reparar las roturas del ADN de doble cadena a través de un proceso denominado recombinación homóloga, en el que una cromátida hermana normal se usa de plantilla para reparar el segmento roto de ADN. La expresión de BRCA1 y BRCA2 es ubicua, de modo que su relación con el cáncer de mama no se explica, obviamente, por patrones de expresión génica específicos del tejido. Otra posibilidad es que las células epiteliales de la mama (y del ovario) sean especialmente susceptibles a sufrir el tipo de daño del ADN en cuya reparación son necesarias BRCA1 y BRCA2. Además, la BRCA1 interacciona con complejos proteicos que regulan la estructura de la cromatina, y también es posible que su acción supresora de tumores implique funciones independientes de la reparación del ADN.

Cáncer de mama esporádico

Los factores de riesgo principales del cáncer de mama esporádico están relacionados con la exposición a las hormonas: sexo, edad en la menarquia y menopausia, antecedentes reproductivos, lactancia materna y estrógenos exógenos. Otros factores de riesgo ambientales, demostrados o sospechados, son la exposición a la radiación (descrita al abordar los factores de riesgo) y a sustancias químicas con efectos estrogénicos (v. capítulo 9).

Los estrógenos funcionan claramente como promotores de cánceres de mama (v. capítulo 7), probablemente a través de varios efectos distintos sobre la mama. La exposición hormonal estimula el crecimiento mamario durante la pubertad, los ciclos menstruales y la gestación, aumentando así el número de células que podrían dar lugar a un cáncer. La proliferación del epitelio mamario durante el ciclo menstrual también conduce a la acumulación de daños en el ADN, y el alivio temporal de la división celular que se produce en la última parte del ciclo menstrual quizá deje tiempo para reparar el ADN defectuoso y que las mutaciones se queden «fijas» en el genoma. Las tandas repetidas de este proceso en cada ciclo serían la base de la asociación entre el número acumulado de ciclos menstruales que presenta una mujer y su riesgo de desarrollar cáncer de mama. Una vez presentes las células premalignas o malignas, las hormonas estimulan su crecimiento, al igual que el de las células estromales normales, que podrían colaborar y estimular el desarrollo del tumor.

Mecanismos moleculares de la carcinogenia y progresión del tumor

Las distintas imágenes histológicas de los carcinomas de mama y las presuntas lesiones precursoras son las manifestaciones externas de las complejas alteraciones genéticas y epigenéticas que impulsan la carcinogenia. Al igual que en otros cánceres, se ha propuesto que las células madre situadas en el tejido mamario serían las células de origen de todos los cánceres de mama. Una vez iniciado el proceso en esas células por una mutación impulsora, parecen existir tres vías genéticas principales en la carcinogenia (fig. 23-16).

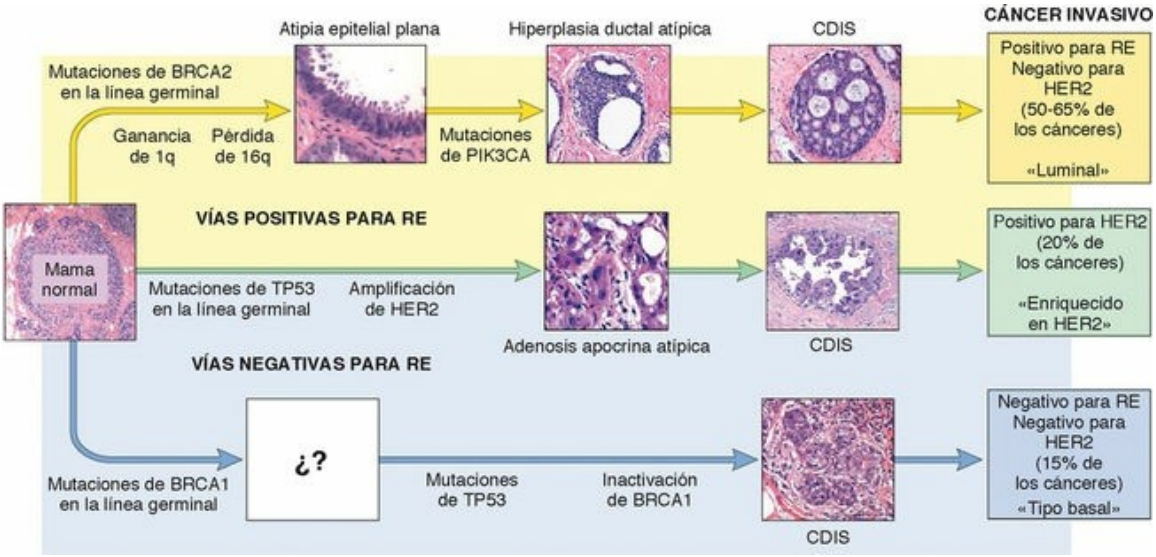

FIGURA 23-16 Vías principales de desarrollo del cáncer de mama. Se han identificado tres vías fundamentales. La más frecuente *(flechas amarillas)* da lugar a los carcinomas positivos para RE. Las lesiones precursoras reconocibles son la hiperplasia atípica y la atipia epitelial plana. Una vía menos frecuente *(flechas azules)* conduce a los carcinomas negativos para RE y HER2. El cuadro con las interrogaciones indica que no se han identificado lesiones precursoras, quizá porque estas lesiones progresan rápidamente a carcinoma. La tercera vía *(flechas verdes)* está formada por los cánceres positivos para HER2, que pueden ser positivos o negativos para RE. La amplificación del gen *HER2* también está presente en un subgrupo de lesiones apocrinas atípicas, que tal vez representen lesiones precursoras. Cada subtipo molecular tiene un perfil de expresión génica característico, denominados luminal, enriquecido con HER2 y basal, respectivamente. El texto ofrece más detalles.

- **Los cánceres positivos para RE y negativos para HER2 surgen por la vía dominante del desarrollo de cáncer de mama, constituyendo el 50-65% de los casos.** Este es el subtipo de cáncer de mama más frecuente en las personas que heredan mutaciones de *BRCA2* en la línea germinal. A menudo se asocian a ganancias del cromosoma 1q, pérdida de 16q y mutaciones activadoras de *PIK3CA,* gen que codifica la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K), componente importante de las vías de transmisión de señales distales de los receptores de factores de crecimiento (v. capítulo 7). Estas mismas lesiones genéticas se encuentran a menudo en la atipia epitelial plana y la hiperplasia ductal atípica, que se presumen lesiones precursoras de este subtipo de cáncer de mama. Los cánceres positivos para RE reciben el sobrenombre de «luminales», porque son los que más se parecen a las células luminales mamarias normales en lo que respecta a su patrón de expresión de ARNm, que está dominado por genes regulados por los estrógenos. Como explicaremos más adelante, entre los tumores originados través de esta vía se distinguen, al menos, dos subtipos moleculares distintos, que se diferencian en su velocidad de proliferación y respuesta al tratamiento.
- **Los cánceres positivos para HER2 se relacionan con una vía estrechamente asociada a amplificaciones del gen de HER2 en el cromosoma 17q.** Representan cerca del 20% de todos los cánceres de mama

y pueden ser positivos o negativos para RE. Este es el subtipo más frecuente en las pacientes con mutaciones de *TP53* en la línea germinal (síndrome de Li-Fraumeni). Se ha descrito una posible lesión precursora, denominada adenosis apocrina atípica. Estos cánceres tienen un patrón de expresión génica bien definido dominado por genes relacionados con la proliferación que son regulados por vías de señales anterógradas a la tirosina cinasa del receptor de HER2.

- **Los cánceres negativos para RE y HER2 tienen su origen en una vía distinta independiente de los cambios mediados por RE en la expresión génica y la amplificación de genes de HER2.** Aún no se han descrito lesiones precursoras y, en consecuencia, es la vía peor conocida. Estos tumores representan cerca del 15% de todos los cánceres de mama, pero son el tipo más frecuente en pacientes con mutaciones en la línea germinal de *BRCA1;* también aparecen con más frecuencia en mujeres afroamericanas. Los tumores esporádicos de este tipo a menudo tienen mutaciones con pérdida de función de *TP53;* las mutaciones del *BRCA1* son poco frecuentes, pero es posible que este último gen esté silenciado en los tumores esporádicos por mecanismos epigenéticos. Estos tumores tienen un patrón de expresión de ARNm de «tipo basal» que incluye muchos genes expresados en las células mioepiteliales normales.

Se ha empleado la secuenciación exhaustiva de los genomas de cánceres de mama para reconstruir los procesos genéticos que ocurren durante el desarrollo y la progresión del tumor. Las mutaciones impulsoras más frecuentes afectan a los protooncogenes *PIK3CA, HER2, MYC* y *CCND1* (que codifica la ciclina D1), y los genes supresores de tumores *TP53* y, en los cánceres familiares, *BRCA1* y *BRCA2.* Una vez establecido un clon tumoral fundador, la heterogeneidad subclonal originada por azar debido a la inestabilidad genómica contribuye, sin duda, a la progresión del tumor y la resistencia al tratamiento. Al igual que sucede en muchos tumores sólidos, la gran heterogeneidad genética del cáncer de mama supone un gran obstáculo para el éxito terapéutico, porque aumenta la probabilidad de aparición de subclones más agresivos resistentes al tratamiento.

Las células epiteliales neoplásicas no se desarrollan aisladamente, sino que dependen de interacciones con las células estromales en el microambiente local. Los cánceres se producen en las áreas de mayor densidad mamográfica, lo que indica que las cantidades mayores de estroma fibroso son un marcador de riesgo y biológicamente importantes en la génesis de los tumores. Aún no conocemos del todo la función del estroma, que corresponde a una mezcla compleja de fibroblastos, vasos sanguíneos, linfáticos, células inflamatorias y matriz extracelular. Es posible que las alteraciones focales en el estroma participen directamente al crear un microambiente propicio para el desarrollo y la progresión del tumor. La angiogenia y la inflamación asociada a los tumores están muy relacionadas con el carcinoma, desde la fase *in situ.* Conociendo mejor la participación del estroma, sería posible desarrollar tratamientos dirigidos frente a los

componentes estromales.

El paso final de la carcinogenia, la transición de carcinoma *in situ* a invasivo, es el más importante y el peor conocido. La mayoría de las alteraciones genéticas observadas en los carcinomas invasivos ya están presentes en el carcinoma *in situ* asociado (v. fig. 23-16). Es posible que los mismos procesos moleculares que permiten la formación normal de nuevos lobulillos y la ramificación ductal durante la gestación –desaparición de la membrana basal, aumento de la proliferación, evasión de la inhibición del crecimiento, angiogenia e invasión del estroma– se repitan en la invasión. La remodelación de la mama en la involución tras una gestación, que implica reacciones tisulares inflamatorias y de «tipo cicatrización de heridas», y que sabemos que aumenta el riesgo de invasión tumoral, podría facilitar, además, la transición de carcinoma *in situ* a carcinoma invasivo.

Como se desprende de esta exposición, el cáncer de mama no es una enfermedad, sino muchas, cada una de ellas con sus propias características clínicas y estrategias óptimas de prevención y tratamiento. Este reconocimiento ha generado la introducción de nuevos sistemas de clasificación molecular, descritos a continuación.

CONCEPTOS CLAVE

Incidencia, epidemiología y etiología del cáncer de mama

- El cáncer de mama es la neoplasia maligna no cutánea más frecuente en las mujeres y la segunda causa de muerte por cáncer.
- Los factores de riesgo más importantes son la estimulación estrogénica y la edad.
- Todos los cánceres surgen por la acumulación de alteraciones del ADN y cambios epigenéticos.
- La oncogenia requiere también cambios en las células de soporte normales: la alteración de las interacciones y funciones normales de las células estromales podría ser un determinante importante de la invasión estromal.
- El medioambiente hormonal de la mama desempeña un papel importante en la expansión de las poblaciones de posibles células precursoras, la alteración del estroma durante la gestación y el impulso de la proliferación de cánceres.

Tipos de carcinoma de mama

Casi todas las neoplasias malignas de la mama (> 95%) son adenocarcinomas que aparecen en primer lugar en el sistema ductal-lobulillar en forma de carcinoma *in situ;* en el momento de la detección clínica, la mayoría (al menos el 70%) habrá traspasado la membrana basal e invadido el estroma. El término de carcinoma *in situ* significa proliferación neoplásica de células epiteliales confinada a los conductos y lobulillos por la membrana basal. El carcinoma invasivo (sinónimo de carcinoma «infiltrante») ha penetrado la membrana basal y crece en el estroma. Aquí, las células pueden invadir los vasos y, por tanto, llegar a los ganglios linfáticos regionales y zonas alejadas.

Aún se emplean los adjetivos *ductal* y *lobulillar* para describir subgrupos de carcinomas *in situ* e invasivos, pero la mayoría de los datos científicos indica que todos los carcinomas de mama nacen realmente de células de la unidad ductolobulillar terminal. El carcinoma *in situ* se clasificó inicialmente como CDIS o carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS), según el parecido de los espacios implicados a los conductos o lobulillos normales. Hoy en día se asume que estos patrones de crecimiento no están relacionados con la célula de origen, sino que reflejan diferencias en la genética y biología de las células tumorales. Por convención, actualmente «lobulillar» hace referencia a los carcinomas invasivos relacionados biológicamente con el CLIS, y «ductal» se usa de forma más genérica para los adenocarcinomas que no pueden clasificarse en un tipo histológico especial.

Carcinoma *in situ*

Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)

El CDIS es una proliferación clonal maligna de células epiteliales limitada a los conductos y lobulillos por la membrana basal. Se usaba el término «ductal» para describir esta lesión, porque, cuando afecta a lobulillos, los ácinos distendidos adoptan un aspecto similar al de conductos pequeños. Las células mioepiteliales están preservadas en los conductos/lobulillos afectados, aunque es posible que su número sea menor. Los CDIS pueden diseminarse por todo el sistema ductal y producir lesiones extensas que afectan a todo un sector de la mama.

El CDIS casi siempre se detecta con una mamografía. Sin las pruebas de detección sistemática, menos del 5% de todos los carcinomas se identifican en la fase *in situ*, pero el CDIS representa el 15-30% de los carcinomas en las poblaciones sometidas a detección sistemática (v. fig. 23-14). La mayoría de ellos se detectan como resultado de las calcificaciones asociadas al material secretado o la necrosis; con menos frecuencia, la fibrosis periductal que rodea al CDIS forma una densidad mamográfica o una masa apenas palpable. Rara

vez, el CDIS (a menudo del tipo micropapilar o papilar) produce secreción por el pezón o se detecta como hallazgo incidental en la biopsia indicada por otra lesión.

MORFOLOGÍA

Los CDIS se dividen en dos subtipos arquitecturales principales: comedoniano y no comedoniano (fig. 23-17). Algunos casos de CDIS tienen un único patrón de crecimiento, pero la mayoría muestra una mezcla de ellos. El grado de malignidad nuclear y la necrosis son los mejores factores predictivos de recidiva local y progresión a la invasión que el tipo arquitectural.

El **CDIS comedoniano** produce, en ocasiones, nódulos imprecisos, pero con más frecuencia se detecta en la mamografía en forma de áreas de calcificaciones agrupadas o lineales y ramificadas (v. fig. 23-17*A*). Dos características lo definen: 1) células tumorales con núcleos polimorfos de alto grado, y 2) áreas de necrosis central (v. fig. 23-17*B*).

El **CDIS no comedoniano** no presenta núcleos de alto grado ni necrosis central. Es posible observar varios patrones. El CDIS cribiforme puede tener espacios redondeados (similares a un molde de pastelería) (v. fig. 23-17*C*) dentro de los conductos, o bien un patrón de CDIS sólido. El CDIS micropapilar produce protrusiones bulbosas sin eje fibrovascular, dispuestas a menudo en patrones intraductales complejos (v. fig. 23-17*D*). En otros casos, el CDIS crece formando auténticas papilas con ejes fibrovasculares que carecen de capa de células mioepiteliales. También es posible observar calcificaciones en las formas no comedonianas del CDIS en asociación con necrosis focal o secreciones intraluminales.

La **enfermedad de Paget** del pezón es una manifestación muy infrecuente del cáncer de mama (1-4% de los casos) que aparece en forma de erupción eritematosa unilateral con descamación de una costra. El prurito es frecuente y la lesión puede confundirse con un eccema. Las células malignas (células de Paget) se extienden desde el CDIS del sistema ductal a la piel del pezón por los senos galactóforos sin atravesar la membrana basal (fig. 23-18). Las células tumorales alteran la barrera epitelial normal, permitiendo que el líquido extracelular se extravase en la superficie del pezón. Las células de Paget se detectan fácilmente en una biopsia del pezón o en extendidos citológicos del exudado.

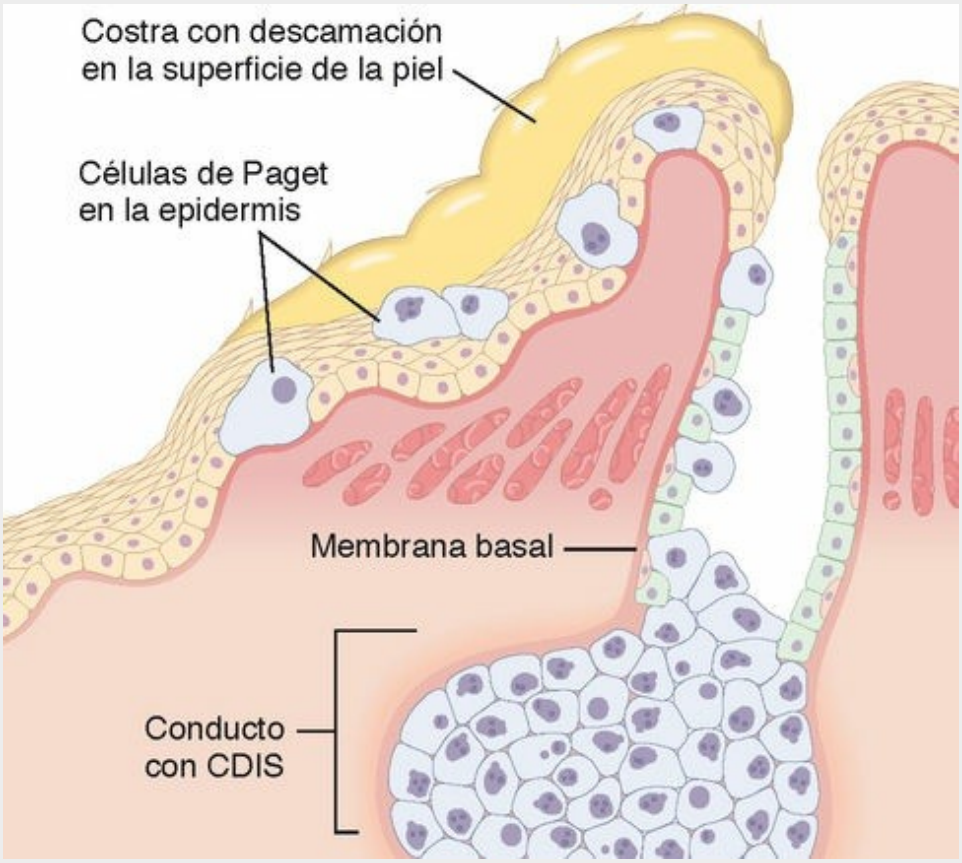

FIGURA 23-18 Enfermedad de Paget del pezón. Un carcinoma ductal *in situ* originado en el sistema ductal de la mama puede extenderse a los conductos galactóforos y la piel del pezón sin atravesar la membrana basal. Las células malignas rompen la barrera de células epiteliales escamosas, hermética en condiciones normales, dejando que el líquido extracelular se extravase y forme una costra exudativa con descamación.

En el 50-60% de las mujeres con enfermedad de Paget hay una masa palpable y casi todas ellas tendrán un carcinoma invasivo subyacente. Los carcinomas suelen ser mal diferenciados, negativos para RE, y tienen sobreexpresión de HER2. Por el contrario, la mayoría de las mujeres sin masa palpable solo tendrán un CDIS. El pronóstico de la enfermedad de Paget depende de las características del carcinoma subyacente y no se ve influido por la presencia o ausencia de CDIS que afecte a la piel cuando otros factores pronósticos son equiparables.

Ha sido difícil determinar la evolución natural del CDIS, porque, hasta hace poco, todas las mujeres se trataban con una mastectomía, y la práctica actual de resección quirúrgica, seguida habitualmente de radioterapia, es curativa en gran medida. Sin tratamiento, las mujeres con CDIS pequeños de bajo grado desarrollan cáncer invasivo a una tasa cercana al 1% anual. La mayoría de estos cánceres invasivos aparece en el mismo cuadrante, y su malignidad y patrón de expresión de RE y HER2 son similares a los del CDIS asociado. Se cree que los tumores de alto grado o con CDIS extenso tienen más riesgo de progresión a carcinoma invasivo.

Hay que destacar que la mortalidad de las mujeres con CDIS es menor que

la de mujeres en la población general, posiblemente porque la detección sistemática mediante mamografía es un «marcador» de mejor acceso a la atención médica o de otros factores socioeconómicos asociados a la longevidad. La muerte por cáncer de mama metastásico tras un diagnóstico de CDIS se produce en el 1-3% de las mujeres. El origen de la enfermedad metastásica podría ser un segundo carcinoma invasivo en la mama ipso- o contralateral, o bien focos ocultos de invasión no detectados en el momento de diagnosticar el CDIS.

La mastectomía es curativa en más del 95% de las mujeres. La conservación de la mama resulta apropiada en la mayoría, pero tiene un riesgo ligeramente mayor de recidivas –aproximadamente la mitad de ellas serán CDIS, y la otra mitad, carcinomas invasivos–. Los factores de riesgo principales de recidiva son: 1) alto grado nuclear y necrosis; 2) extensión de la enfermedad, y 3) afectación por tumor de los márgenes quirúrgicos. No es sencillo garantizar la extirpación completa del CDIS, porque resulta imposible predecir con fiabilidad su distribución en la mama mediante las pruebas de imagen, y habitualmente no es visible durante la cirugía. La radioterapia posquirúrgica y el tamoxifeno también reducen el riesgo de recidiva.

Carcinoma lobulillar *in situ*

El CLIS es una proliferación clonal de células dentro de los conductos y lobulillos que crecen con escasa cohesión entre ellas, por lo general debido a una pérdida adquirida de la proteína de adhesión cadherina E, supresora de tumores. Se empleó el término «lobulillar» para describir esta lesión porque las células expanden los espacios afectados, pero no los distorsionan, de modo que se mantiene la arquitectura lobulillar subyacente. El CLIS siempre es un hallazgo incidental de biopsia, puesto que no se asocia a calcificaciones ni reacciones estromales que produzcan densidades mamográficas. Por ese motivo, su incidencia (1-6% de todos los carcinomas) no aumentó tras la introducción de la mamografía de detección selectiva. Cuando se biopsian ambas mamas, el CLIS es bilateral en el 20-40% de los casos, a diferencia del 10-20% de los CDIS.

Las células de la hiperplasia lobulillar atípica, CLIS y carcinoma lobulillar invasivo son morfológicamente idénticas. En la mayoría de los casos, la pérdida de adhesión celular se debe a disfunción de la cadherina E, una proteína transmembrana que contribuye a la cohesión de las células epiteliales normales en la mama y otros tejidos glandulares. La cadherina E funciona como una proteína supresora de tumores en esos tejidos, y es posible que esté anulada en las proliferaciones neoplásicas por distintos mecanismos, como una mutación del gen de la cadherina E *(CDH1).* En muy pocos casos, otras proteínas están desreguladas, por ejemplo las cateninas, necesarias también para la cohesión celular mediada por cadherina E.

MORFOLOGÍA

El CLIS corresponde a una población uniforme de células con núcleos ovalados o redondeados y nucléolos pequeños que afecta a conductos y lobulillos (fig. 23-19*A*). A menudo hay células en anillo de sello positivas para mucina. La ausencia de cadherina E explica la forma redondeada sin unión a las células adyacentes (fig. 23-19*B*). Las células no pueden crear espacios cribiformes o papilas como los observados en el CDIS. En la mama se observa con frecuencia una extensión pagetoide: presencia de células neoplásicas entre la membrana basal y las células luminales suprayacentes, pero el CLIS no afecta a la piel del pezón (v. fig. 23-19*B*). En el CLIS clásico no se aprecia necrosis ni actividad secretora y, por tanto, no hay sustrato para las calcificaciones. El CLIS expresa casi siempre RE y RP. No se observa sobreexpresión de HER2.

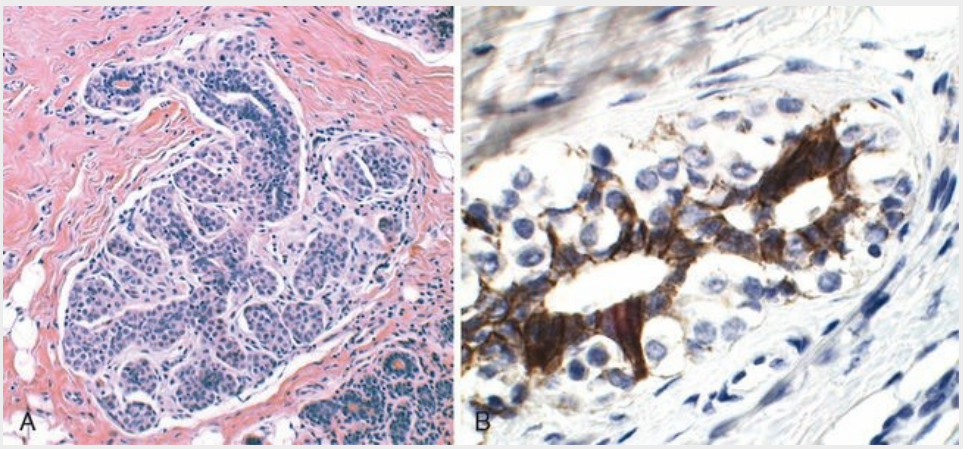

FIGURA 23-19 Carcinoma lobulillar *in situ*. **A.** Población uniforme de células pequeñas, redondeadas y poco cohesivas que ocupa y expande los ácinos de un lobulillo. Aún es posible reconocer la arquitectura lobulillar subyacente. Las células se extienden al lobulillo adyacente por diseminación pagetoide. **B.** La tinción con inmunoperoxidasa muestra células luminales normales, positivas para cadherina E, socavadas por células del CLIS y negativas para cadherina E que se extienden a lo largo de la membrana basal.

El CLIS es un factor de riesgo de carcinoma invasivo, que se desarrolla en el 25-35% de las mujeres a lo largo de 20-30 años, o a una tasa en torno al 1% anual, similar a la observada en el CDIS sin tratamiento. Sin embargo, a diferencia del CDIS, el riesgo es casi igual de alto en la otra mama. Los carcinomas invasivos que se desarrollan en mujeres con CLIS tienen tres veces más probabilidad de ser carcinomas lobulillares; no obstante, la mayoría muestran otra morfología. Las opciones terapéuticas son la mastectomía profiláctica bilateral, el tamoxifeno o, de forma más habitual, un seguimiento clínico estrecho y mamografía de detección selectiva.

Algunas variantes infrecuentes del CLIS tienen núcleos de alto grado y/o necrosis central. Las células pueden ser negativas para RE y algunas sobreexpresan HER2. No se conoce bien la evolución natural de este tipo de

CLIS, y es muy posible que sea diferente del CLIS típico.

Carcinoma invasivo (infiltrante)

Los carcinomas invasivos se dividen en varios subgrupos clínicamente importantes según sus características moleculares y morfológicas. Los carcinomas de mama presentan una gran variedad de imágenes morfológicas. Un tercio puede clasificarse morfológicamente en tipos histológicos especiales, algunos de los cuales mantienen una asociación sólida con características biológicas clínicamente relevantes (descritas más adelante). El resto compone un solo grupo y se denomina «ductal» o sin especificación (NST, del inglés *no special type*). La reciente descripción detallada de las alteraciones genómicas y expresión de genes y proteínas grandes cohortes de cánceres de mama ha constituido las bases para realizar una clasificación molecular de este grupo de cánceres de mama (fig. 23-20 y tabla 23-3). Estos cánceres de mama se dividen en tres subtipos moleculares principales; cada uno de ellos presenta asociaciones importantes con características clínicas, respuesta al tratamiento y pronóstico (v. tabla 23-3).

Tabla 23-3

Subtipos moleculares del cáncer de mama invasivo

Características definitorias	Positivo para RE, negativo para HER2		Positivo para HER2 (positivo o negativo para RE*)	Negativo para RE† y HER2
Frecuencia	~ 40-55% (proliferación baja)	~ 10% (proliferación alta)	~ 20%	~ 15%
Tipos histológicos especiales incluidos	Lobulillar, tubular, mucinoso bien o moderadamente bien diferenciados	Lobulillar mal diferenciado	Algunos apocrinos	Medular,‡ adenoideo quístico,‡ secretor,‡ metaplásico
Grupos típicos de pacientes	Mujeres ancianas, hombres, cánceres identificados mediante la mamografía de cribado	Portadores de mutación de *BRCA2*	Mujeres jóvenes, de raza no blanca, portadores de mutación de *TP53* (positivos para ER)	Mujeres jóvenes, portadores de mutación de *BRCA1*, mujeres hispanas y afroamericanas
Patrón de metástasis	Hueso (70%), más frecuentes que en las vísceras (25%) o el encéfalo (<10%)	Hueso (80%), más frecuentes que en las vísceras (30%) o el encéfalo (10%)	Son frecuentes en el hueso (70%), las vísceras (45%) y el encéfalo (30%)	Son frecuentes en el hueso (40%), las vísceras (35%) y el encéfalo (25%)
Patrón de recaídas	Tardías, > 10 años, es posible la supervivencia prolongada con metástasis	Intermedio	Habitualmente precoces, < 10 años, es infrecuente la supervivencia con metástasis	Habitualmente precoces, < 5 años, es infrecuente la supervivencia con metástasis
Respuesta completa a la quimioterapia	<10%	~ 10%	Positivos para RE: 15% Negativos para RE: > 30%	~ 30%

*Cerca de la mitad de los cánceres positivos para HER2 son también positivos para RE, y la otra mitad son negativos. Las concentraciones de RE y RP suelen ser bajas en este grupo.

†Este grupo también se denomina carcinomas «triples negativos».

‡Algunos tipos histológicos especiales tienen un pronóstico más favorable que este grupo en conjunto.

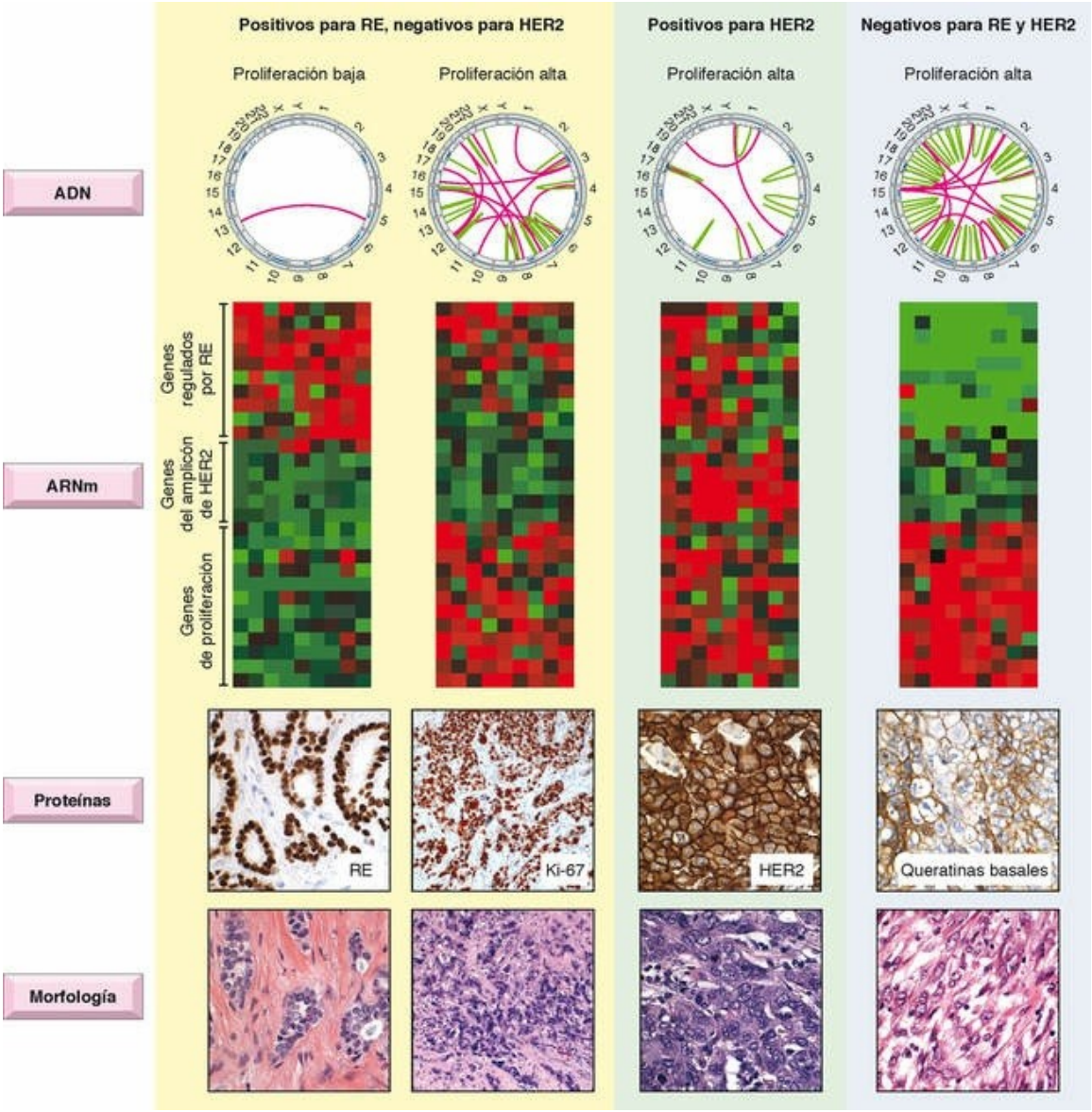

FIGURA 23-20 Subtipos moleculares principales del cáncer de mama invasivo. Se distinguen tres subtipos principales de cáncer de mama de acuerdo con sus alteraciones características del ADN genómico, el ARN, las proteínas y la morfología. Las anomalías genéticas se muestran en gráficos de Circos (v. capítulo 7), que presentan una instantánea de todas las anomalías genéticas de un tumor particular; estas anomalías se cartografían en los cromosomas, señalados en la periferia del círculo. Las líneas verdes denotan reordenamientos intracromosómicos, y las rojas, reordenamientos intercromosómicos. El perfil de expresión génica mide los niveles relativos de expresión de ADN. El color rojo indica incremento relativo; el verde, disminución relativa, y el negro señala que no hay cambio en los niveles. Los genes se disponen de arriba abajo, y los tumores, de izquierda a derecha. Los estudios inmunohistoquímicos detectan proteínas mediante anticuerpos específicos visualizados gracias a un cromógeno marrón. Los *tumores positivos para RE y negativos para HER2* son diversos; comprenden desde cánceres bien diferenciados con tasas de proliferación bajas y pocas alteraciones cromosómicas hasta cánceres mal diferenciados con elevadas tasas de proliferación y un gran número de reordenamientos cromosómicos. Todos estos cánceres expresan RE (un factor de transcripción dependiente de estrógenos). La proliferación se calcula contando las mitosis o bien mediante tinciones para proteínas específicas del ciclo celular, como Ki-67. Los *cánceres positivos para HER2* pueden ser positivos o negativos para RE, pero, cuando se expresan RE, sus concentraciones son típicamente bajas. La positividad para HER2 se detecta en forma de incremento del número de copias de su gen,

aumento del ARNm o bien aumento de la proteína HER2, como muestra la figura. Los *carcinomas negativos para RE y HER2 («triples negativos» o de «tipo basal»)* se caracterizan por su inestabilidad genómica (señalada por numerosas alteraciones cromosómicas), alta tasa de proliferación y expresión de muchas proteínas típicas de las células mioepiteliales (p. ej., queratinas basales).

El tipo positivo para RE, negativo para HER2 (también llamado «luminal»; 50-65% de los cánceres) es la forma más frecuente de cáncer de mama invasivo. De acuerdo con la tasa de proliferación, se subdivide en dos grupos:

- **Cánceres positivos para RE, negativos para HER2, con escasa proliferación (40-55% de los cánceres): este grupo representa la mayoría de los cánceres de mujeres ancianas y hombres.** También es el tipo detectado con más frecuencia por la mamografía de detección selectiva y en las mujeres tratadas con hormonoterapia menopáusica. La firma de expresión génica de este grupo de cánceres está dominada por genes regulados directamente por los receptores de estrógenos. Muchos de estos cánceres se detectan en un estadio precoz. Se asocian a la incidencia más baja de recidiva local y, a menudo, la cirugía es curativa. Cuando estos carcinomas producen metástasis, suele ser tras un largo período de tiempo (más de 6 años) y típicamente son óseas. Responden bien al tratamiento hormonal y es posible una supervivencia prolongada incluso con metástasis, a pesar de que la respuesta incompleta a la quimioterapia es la norma. Sin duda, en muchas pacientes, la quimioterapia apenas parece añadir nada a la hormonoterapia, que es el tratamiento de referencia en este subgrupo.
- **Cánceres positivos para RE, negativos para HER2, con alta proliferación (cerca del 10% de los cánceres):** aunque estos tumores son positivos para RE, las concentraciones de estos receptores pueden ser bajas y la expresión de receptores de progesterona (RP), escasa o ausente. Este es el tipo de carcinoma más frecuentemente asociado a las mutaciones de *BRCA2* en la línea germinal. El patrón de expresión de ARNm es similar al de otros cánceres positivos para RE, pero hay una mayor expresión de genes relacionados con la proliferación. Estos tumores tienden a presentar una carga mucho más alta de aberraciones cromosómicas que los tumores de bajo grado positivos para RE. Sin embargo, a diferencia de estos últimos, cerca del 10% de los carcinomas de este grupo muestran una respuesta completa a la quimioterapia; estas pacientes tienen mucho mejor pronóstico que aquellas cuyos cánceres no responden.

Los cánceres positivos para HER2 (el 20% de los casos, aproximadamente) son el segundo subtipo molecular más frecuente de cáncer de mama invasivo. Cerca de la mitad son positivos para RE. Cuando existe, la expresión de RE suele ser baja; a menudo falta la expresión de receptores de progesterona. Estos cánceres son relativamente más frecuentes en mujeres jóvenes y de raza no blanca. Más de la mitad (53%) de los cánceres de mama familiares en pacientes con mutaciones de *TP53* en la línea germinal

(síndrome de Li-Fraumeni) son carcinomas positivos para RE y HER2. El perfil de ARNm muestra una mayor expresión de *HER2* y los genes adyacentes en el mismo amplicón, así como genes relacionados con la proliferación. Estos cánceres presentan típicamente translocaciones intercromosómicas complejas, amplificaciones a gran nivel de *HER2* y una carga de mutaciones elevada. La identificación de los cánceres pertenecientes a este subtipo se consigue gracias a análisis de la sobreexpresión de la proteína HER2 o amplificación del gen *HER2* (fig. 23-21). Los cánceres de este grupo pueden producir metástasis cuando su tamaño es pequeño y en etapas precoces de su evolución, a menudo viscerales y cerebrales.

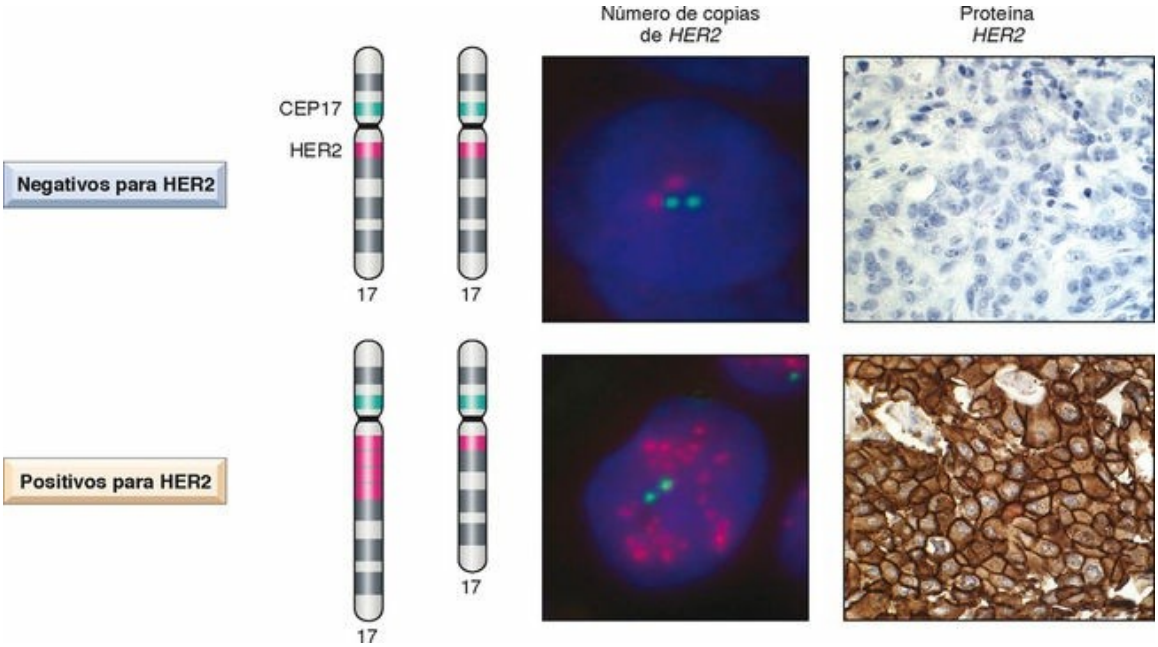

FIGURA 23-21 Identificación del cáncer de mama positivo para HER2. La sobreexpresión de la proteína HER2 casi siempre está causada por amplificación de la región del cromosoma 17q que contiene el gen *HER2.* El aumento en el número de copias de este gen se detecta mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH) empleando una sonda específica para *HER2* (marca roja), que típicamente se hibrida en los núcleos de las células tumorales junto con una segunda sonda específica para la región centromérica del cromosoma 17 (marca verde), permitiendo determinar el número de copias del cromosoma 17. Otra opción para detectar la sobreexpresión de proteína HER2 en las células tumorales es la tinción inmunohistoquímica con anticuerpos específicos anti-HER2.

Antes de la introducción del tratamiento dirigido frente a HER2, los cánceres positivos para HER2 se asociaban a mal pronóstico clínico. Sin embargo, un tercio o más de estos carcinomas responden completamente a los anticuerpos que se unen a HER2 y bloquean su actividad, y estas pacientes tienen actualmente un pronóstico excelente. La notable eficacia de este tipo de tratamiento demuestra la importancia de HER2 como «impulsor» oncógeno.

Aunque la introducción del trastuzumab, anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a HER2 y lo inhibe, mejoró

notablemente el pronóstico de las pacientes con cánceres con sobreexpresión de HER2, no todos los carcinomas positivos para HER2 responden, y algunos que lo hacen desarrollan resistencia al tratamiento. Se han descrito múltiples mecanismos de resistencia primaria y adquirida. Algunos tumores expresan una forma truncada de HER2 que carece del lugar de unión al trastuzumab, pero conserva la actividad cinasa, mientras que otros regulan al alza vías distales, como la vía de la PI-3 cinasa. Se están investigando numerosos compuestos terapéuticos para mejorar la respuesta y vencer la resistencia al trastuzumab, incluidos nuevos anticuerpos que se unen a distintos epítopos de HER2, inhibidores duales de la tirosina cinasa dirigidos a EGFR y HER2, conjugados anticuerpo-toxina (uno de estos ya está aprobado para utilizarse) e inhibidores de componentes de señales distales, como PI-3 cinasa y AKT.

Los tumores negativos para RE y HER2 (carcinoma de «tipo basal» triple negativo; cerca del 15% de los cánceres) conforman el tercer subtipo molecular principal. Estos cánceres son más frecuentes en mujeres jóvenes premenopáusicas, así como en afroamericanas (20-25% de los carcinomas en este grupo) e hispanas (17%). La mayoría de los carcinomas que aparecen en mujeres con mutaciones de *BRCA1* pertenecen a este grupo. Debido a su alta proliferación y crecimiento rápido, resulta especialmente probable que este tipo de cáncer se presente en forma de masa palpable en el intervalo entre las mamografías de detección selectiva.

Los tumores negativos para RE y HER2 son el grupo más distintivo de los cánceres de mama. Comparten varias características genéticas con los carcinomas serosos de ovario, como asociación de cánceres familiares de ambos tipos con mutaciones de *BRCA1* en la línea germinal. No obstante, en algunos casos hay características superponibles a las de otros subgrupos moleculares. Por ejemplo, cerca del 10% de los cánceres de tipo basal (así definidos por el perfil de expresión génica) expresan RE, y alrededor del 15%, HER2. Por estas razones hay que realizar análisis de expresión proteica o amplificación génica para determinar si está indicado el tratamiento dirigido a RE o HER2. Estos cánceres pueden producir metástasis, a menudo viscerales y encefálicas, cuando son de pequeño tamaño. No obstante, cerca del 30% responden por completo a la quimioterapia, y se puede conseguir la curación en este grupo quimiosensible. Las recidivas se diagnostican por lo general en los 5 años siguientes al tratamiento. Las recidivas locales son frecuentes, incluso tras la mastectomía. No es habitual la supervivencia prolongada cuando existen metástasis a distancia.

MORFOLOGÍA

Los carcinomas invasivos que aparecen en la mamografía como calcificaciones sin densidades asociadas miden habitualmente menos de 1 cm de tamaño. Sin la detección selectiva mediante mamografía, el carcinoma invasivo suele presentarse en forma de masa de 2-3 cm de tamaño como mínimo. La imagen macroscópica y mamográfica del carcinoma invasivo varía enormemente según la reacción estromal frente al tumor (fig. 23-22). La

más frecuente es una masa dura, irregular y radiopaca (v. fig. 23-22*A, B*) asociada a una reacción estromal desmoplásica (v. fig. 23-22*C*). Al cortarlos o rasparlos, estos tumores producen típicamente un crujido debido a la presencia de pequeños focos centrales puntiformes o vetas de estroma desmoplásico blanco calizo y focos ocasionales de calcificaciones. Con menos frecuencia, los tumores se manifiestan como masas aparentemente bien delimitadas (v. fig. 23-22*D, E*), compuestas por láminas de células tumorales con escasa reacción estromal (v. fig. 23-22*F*), o pueden ser casi imperceptibles (v. fig. 23-22*G, H*), consistentes en glándulas neoplásicas dispersas o células tumorales individuales que infiltran un tejido fibrograso totalmente anodino por lo demás (v. fig. 23-22*I*).

Los carcinomas de mayor tamaño pueden invadir el músculo pectoral y fijarse a la pared torácica, o invadir la dermis y causar depresiones en la piel. Cuando el tumor afecta a la porción central de la mama se puede observar la retracción del pezón. Rara vez, el cáncer de mama se inicia con metástasis en un ganglio axilar o en áreas distantes antes de detectar el cáncer en la mama. En esos casos, el carcinoma primario puede ser pequeño o estar oculto en el seno de un tejido mamario denso, o bien no ha producido una reacción desmoplásica, lo que dificulta su detección por palpación o mamografía. En la mayoría de los casos, actualmente es posible detectar estos tumores primarios «ocultos» con estudios de imagen, mediante RM y ecografía.

Todos los tipos de carcinoma invasivo se clasifican en cuanto al grado de malignidad con el índice histológico de Nottingham. Los carcinomas reciben puntos en función de la formación de túbulos, el pleomorfismo nuclear y la tasa de mitosis, y los puntos se suman para dividir a los carcinomas en grado I (bien diferenciados), grado II (moderadamente diferenciados) y grado III (mal diferenciados). Los carcinomas de **grado I** crecen en un patrón tubular con núcleos redondeados y pequeños, y tienen una tasa de proliferación baja (fig. 23-23*A*). Los carcinomas de **grado II** también pueden presentar cierta formación de túbulos, pero, además, existen cúmulos sólidos o células individuales infiltrantes. Hay más polimorfismo nuclear y se aprecian mitosis (fig. 23-23*B*). Los carcinomas de **grado III** invaden en forma de nidos desiguales o láminas sólidas de células con núcleos irregulares de mayor tamaño. A menudo hay una tasa de proliferación elevada y áreas de necrosis tumoral (fig. 23-23*C*).

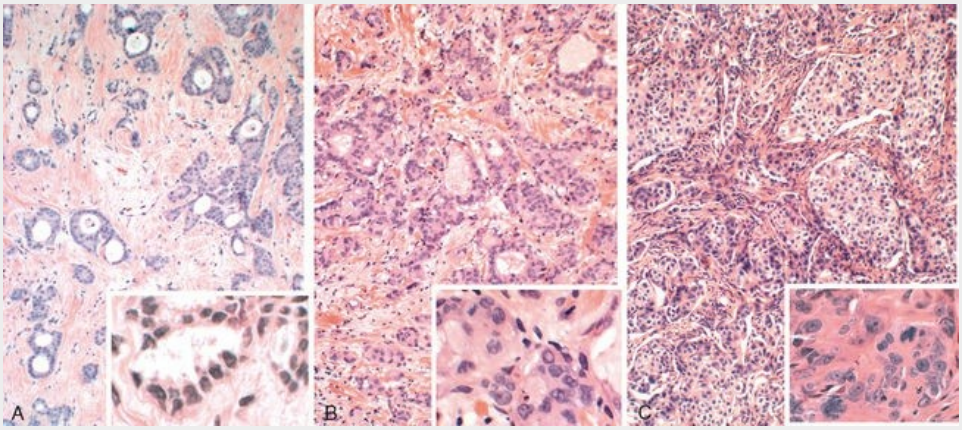

FIGURA 23-23 Grados de malignidad del carcinoma invasivo. **A.** Carcinoma bien diferenciado no clasificado constituido por túbulos y que adopta un patrón cribiforme de células con núcleos uniformes y pequeños. **B.** Carcinoma moderadamente diferenciado no clasificado que muestra menos formación de túbulos y más nidos sólidos de células y núcleos polimorfos. **C.** Carcinoma poco diferenciado no clasificado que infiltra en forma de láminas desiguales de células polimorfas y contiene numerosas mitosis y áreas centrales de necrosis tumoral.

Carcinomas positivos para RE, negativos para HER2. Pueden presentar muchos patrones morfológicos, con grados de bien a mal diferenciados. Básicamente, todos los carcinomas bien diferenciados pertenecen a este grupo. Hay patrones mucinosos, papilares, cribiformes y lobulillares, y en ocasiones son tan prominentes que motivan su clasificación como tipo histológico especial (descritos más adelante).

Carcinomas positivos para HER2. La mayoría de estos carcinomas son poco diferenciados y solo unos pocos se clasifican como moderadamente diferenciados. No hay un patrón morfológico específico asociado a este tipo celular. Cerca del 50% de los carcinomas apocrinos y el 40% de los micropapilares (descritos más adelante) pertenecen a este grupo. El CDIS asociado suele ser más extenso que el correspondiente a otros tipos de carcinoma invasivo.

Carcinomas negativos para RE y HER2. Casi todos estos tumores son poco diferenciados y se han descrito varios patrones histológicos característicos. Muchos tienen bordes compresivos bien delimitados con un núcleo central fibroso o necrótico. Otros presentan un aspecto similar, pero se añade un infiltrado linfocítico prominente, y pertenecen al grupo de «carcinomas con características medulares» (descritos más adelante). También es posible observar patrones de células fusiformes, epidermoides y productores de matriz. Por lo general, no hay CDIS o es muy limitado.

Tipos histológicos especiales de carcinoma invasivo

Se reconocen múltiples subtipos de carcinoma invasivo con morfologías distintivas y características biológicas relativamente exclusivas. Al igual que los cánceres de mama «no especificados», estos tumores especiales

pueden dividirse en grupos según su expresión de RE y HER2, que conllevan las implicaciones terapéuticas habituales. No obstante, los tipos histológicos especiales de cáncer de mama con frecuencia contienen aberraciones genéticas exclusivas, en ocasiones presentan firmas génicas distintivas y a menudo se asocian a un comportamiento clínico y pronóstico que rompe las «normas» establecidas para los cánceres de mama no especificados. Aunque son relativamente infrecuentes, el estudio de estos tumores también ha aportado mucho al conocimiento de la patogenia del cáncer de mama, por lo que expondremos brevemente algunos de ellos.

El *carcinoma lobulillar* es el subtipo con la asociación más obvia entre fenotipo y genotipo. La mayoría de los casos muestran una pérdida de expresión bialélica de *CDH1,* el gen que codifica la cadherina E. Debido a la ausencia de cadherina E, los carcinomas lobulillares carecen de cohesión celular y a menudo no logran inducir una reacción desmoplásica. También presentan patrones característicos de diseminación metastásica, con frecuencia al peritoneo y retroperitoneo, leptomeninges (meningitis carcinomatosa), tubo digestivo, útero y ovarios. Los hombres y las mujeres con mutaciones heterocigóticas de *CDH1* en la línea germinal también tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar un carcinoma gástrico de células en anillo de sello.

El *carcinoma medular* resulta muy interesante por el descubrimiento de que muchos tumores de este tipo tienen características típicas de los carcinomas asociados a *BRCA1.* De los cánceres que aparecen en portadores de *BRCA1,* el 13% son de tipo medular y hasta el 60% tienen parte de las características de los carcinomas medulares (v. tabla 23-3). Aunque la mayoría de los carcinomas medulares no se asocian a mutaciones de *BRCA1* en la línea germinal, se observa hipermetilación del promotor de *BRCA1* que conduce a la regulación a la baja de la expresión del gen en el 67% de estos tumores. Desconocemos las bases del pronóstico relativamente bueno de este subtipo, comparado con otros carcinomas poco diferenciados, pero se ha observado que la presencia de infiltrados linfocíticos en el seno del tumor se asocia a una supervivencia más alta y una mayor respuesta a la quimioterapia, lo que apunta a que el mejor pronóstico podría estar relacionado con una respuesta inmunitaria de la paciente frente a los antígenos tumorales.

El *carcinoma micropapilar* muestra un patrón característico de crecimiento independiente del anclaje. Aunque las células se adhieren entre sí y expresan cadherina E, carecen de cohesión con el estroma.

Buena parte de los demás tipos histológicos especiales del cáncer de mama (son demasiados para enumerarlos) también muestran unas características biológicas, genéticas y clínicas exclusivas. Aún nos queda mucho por aprender sobre la biología y patogenia de estos tumores, algunos de los cuales se describen a continuación.

MORFOLOGÍA

Ciertos tipos histológicos especiales de cáncer casi siempre son positivos

para RE y tienen perfiles de expresión génica que recuerdan a los cánceres luminales. Estos son los carcinomas lobulillar, mucinoso, tubular y papilar.

El **carcinoma lobulillar** forma con más frecuencia masas irregulares y duras similares a las de otros cánceres, pero (como ya mencionamos) también puede presentar un patrón infiltrante difuso con desmoplasia mínima. Es difícil palpar estos cánceres o detectarlos en las pruebas de imagen. Este es el tipo de carcinoma de mama que se presenta con más frecuencia como primario oculto. El dato histológico distintivo es la presencia de células tumorales infiltrantes no cohesivas, a menudo con células en anillo de sello que contienen gotitas de mucina intracitoplásmicas (fig. 23-24*A*). No hay formación de túbulos. Las variantes alveolar y sólida están constituidas por cúmulos circunscritos de células tumorales.

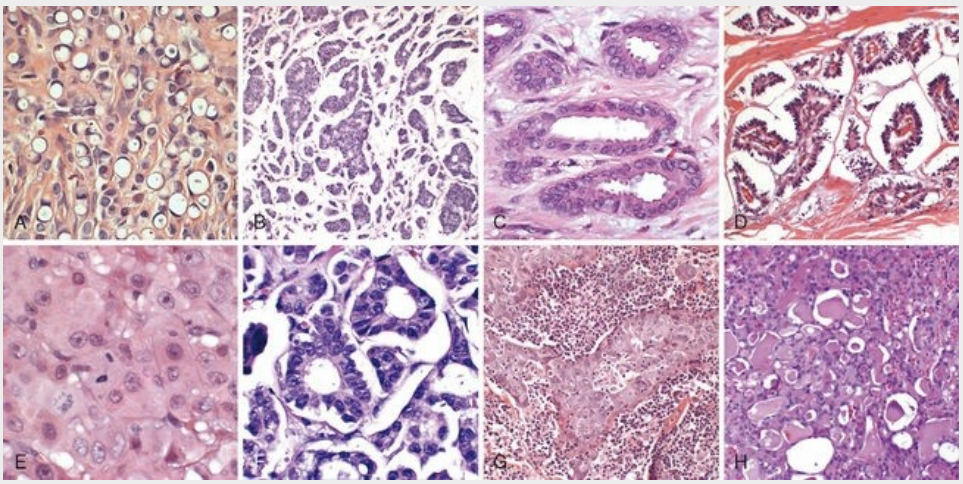

FIGURA 23-24 Tipos histológicos especiales de carcinoma invasivo. **A.** Carcinoma lobulillar. **B.** Carcinoma mucinoso. **C.** Carcinoma tubular. **D.** Carcinoma papilar. **E.** Carcinoma apocrino. **F.** Carcinoma micropapilar. **G.** Carcinoma medular. **H.** Carcinoma secretor. Véanse las descripciones morfológicas en el texto.

El **carcinoma mucinoso (coloide)** es blando o elástico, con la consistencia y el aspecto de una gelatina de color azulado-gris claro. Los bordes son compresivos o bien definidos. Las células tumorales se disponen en cúmulos y pequeños islotes dentro de grandes lagos de mucina (fig. 23-24*B*).

El **carcinoma tubular** está compuesto exclusivamente por túbulos bien formados y a veces se confunde con una lesión esclerosante benigna (fig. 23-24*C*). También puede haber un patrón cribiforme. Los brotes apocrinos son característicos, y es posible que existan calcificaciones dentro de las luces. Los carcinomas tubulares se asocian, a menudo, a atipia epitelial plana, hiperplasia lobulillar atípica, CLIS y CDIS de bajo grado.

El **carcinoma papilar,** como su nombre implica, produce auténticas papilas, frondas de tejido fibrovascular revestidas por células tumorales (fig. 23-24*D*).

Dos tipos histológicos especiales sobreexpresan con frecuencia HER2. Las

células tumorales del **carcinoma apocrino** se parecen a aquellas que revisten las glándulas sudoríparas. Estas células tienen núcleos grandes y redondeados con nucléolos prominentes y abundante citoplasma eosinófilo, en ocasiones granular (fig. 23-24*E*). El **carcinoma micropapilar** (cuyo nombre induce a confusión) forma bolas huecas de células que flotan en el líquido intercelular, creando estructuras parecidas a las auténticas papilas (fig. 23-24*F*).

Los tumores negativos para RE y HER2 a menudo se corresponden con uno de los distintos tipos histológicos especiales. El predominante de estos es el **carcinoma medular.** Este es más blando que otros carcinomas (el adjetivo proviene del latín *medulla,* «tuétano») debido a su mínima desmoplasia, y a menudo se presenta como una masa bien delimitada. Se caracteriza por: 1) láminas sólidas sincitiales constituidas por grandes células con núcleos polimorfos y nucléolos prominentes, que componen más del 75% de la masa tumoral; 2) mitosis frecuentes; 3) infiltrado linfoplasmocítico moderado o intenso en el interior del tumor y sus alrededores, y 4) borde compresivo (no infiltrante) (fig. 23-24*G*). No hay CDIS o este es mínimo. Debido a las dificultades para definir este subtipo, el sistema de clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud recomienda aglutinar los carcinomas medulares junto a otros similares en un grupo denominado «carcinomas con características medulares».

Otros tipos histológicos especiales negativos para RE y HER2 son el carcinoma secretor, el carcinoma de células fusiformes, el carcinoma adenoescamoso de bajo grado y el carcinoma adenoideo quístico. El **carcinoma secretor** recuerda a la mama durante la lactancia, porque forma espacios dilatados rellenos de material eosinófilo (fig. 23-24*H*).

Otro subtipo clínico y morfológico digno de mención es el **carcinoma inflamatorio.** Como mencionamos anteriormente, estos tumores presentan una extensa invasión y proliferación en los canales linfáticos, causando tumefacción que imita las lesiones inflamatorias no neoplásicas. Estos tumores suelen ser de alto grado, pero no pertenecen a ningún subtipo molecular específico.

Cáncer de mama en hombres

La incidencia del cáncer de mama en los hombres solo es el 1% de la correspondiente a las mujeres, lo que se traduce en un riesgo a lo largo de la vida del 0,11%. Al año, en EE. UU. se producen unos 2.000 casos y 400 fallecimientos. Los factores de riesgo son similares a los femeninos e incluyen edad avanzada, familiares de primer grado con cáncer de mama, exposición a estrógenos exógenos o radiaciones ionizantes, infertilidad, obesidad, antecedentes de enfermedad mamaria benigna y residencia en países occidentales. El 3-8% de los casos se asocian con síndrome de Klinefelter y a una menor función testicular. La edad típica al diagnóstico oscila entre los 60 y los 70 años. Las mutaciones de *BRCA2* en la línea germinal explican el 4-

14% de los casos en hombres. En las familias con al menos un hombre afectado, la probabilidad de una mutación de *BRCA2* es del 60-76%. El cáncer de mama masculino también aparece en familias *BRCA1*, pero con menos frecuencia (v. tabla 23-2).

La anatomía patológica del cáncer de mama masculino es llamativamente similar a la de los cánceres de mujeres. No obstante, es más frecuente la positividad para RE (81% de los tumores). Los factores pronósticos son parecidos en hombres y mujeres.

Como el epitelio mamario de los hombres está limitado a los conductos grandes cercanos al pezón, los carcinomas suelen presentarse en forma de masa subareolar palpable, de 2-3 cm de tamaño, y/o secreción por el pezón. El carcinoma está situado muy próximo a la piel suprayacente y la pared torácica localizada por debajo, y hasta los carcinomas pequeños pueden invadir estas estructuras y causar úlceras. La diseminación sigue el mismo patrón que en las mujeres, y en el momento del diagnóstico hay afectación de ganglios linfáticos axilares en cerca de la mitad de los casos. Son frecuentes las metástasis en los pulmones, el cerebro, el hígado y el hueso. Aunque en los hombres se manifiestan en estadios más avanzados, el pronóstico es similar en hombres y mujeres si se equiparan los estadios. La mayor parte de los cánceres se tratan con intervenciones locales, como mastectomía y resección de los ganglios linfáticos axilares. Para el tratamiento sistémico se siguen las mismas recomendaciones generales en hombres y mujeres, y las tasas de respuesta son parecidas.

Factores pronósticos y predictivos

El pronóstico de las mujeres con cáncer de mama depende de las características biológicas del carcinoma (de tipo molecular o histológico) y la diseminación del cáncer (estadio) en el momento del diagnóstico. Muchas mujeres con cáncer de mama tienen una esperanza de vida normal, mientras que otras solo tendrán una probabilidad del 10% de estar vivas a los 5 años. Los tumores que se presentan con metástasis a distancia (< 10% de los casos de cáncer de mama) o carcinoma inflamatorio (< 5%) muestran un pronóstico especialmente malo. En las demás mujeres, el pronóstico viene determinado por el examen anatomopatológico del carcinoma primario y los ganglios linfáticos axilares.

La información pronóstica es importante para asesorar a las pacientes sobre la evolución probable del tumor, para elegir el tratamiento adecuado y para el diseño de estudios clínicos. Los factores pronósticos pertenecen a dos grupos: los relacionados con la extensión del carcinoma (carga tumoral o estadio) y aquellos asociados a la biología del cáncer. Los factores pronósticos relacionados con la extensión del carcinoma son los siguientes:

- ***Carcinoma invasivo comparado con carcinoma* in situ.** Las mujeres con carcinoma *in situ* tienen, lógicamente, un pronóstico excelente. Es excepcional que esas pacientes fallezcan por el desarrollo posterior de un

carcinoma invasivo o por la existencia de áreas de invasión no detectadas en el momento del diagnóstico.

- ***Metástasis a distancia.*** Una vez que hay metástasis, la curación es improbable, aunque es posible conseguir remisiones y alivio a largo plazo, especialmente en mujeres con tumores positivos para RE. Como comentamos previamente, el tipo tumoral influye en el momento de aparición y la localización de las metástasis (v. tabla 23-3).
- ***Metástasis en ganglios linfáticos.*** **El estado de los ganglios linfáticos axilares es el factor pronóstico más importante del carcinoma invasivo en ausencia de metástasis a distancia.** La evaluación clínica del estado de los ganglios linfáticos no es fiable debido a falsos positivos (p. ej., ganglios palpables reactivos) y falsos negativos (p. ej., ganglios linfáticos con pequeños depósitos metastásicos). Por tanto, es necesaria la biopsia para realizar una valoración precisa. En ausencia de afectación ganglionar, la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años se acerca al 70-80%, aunque esta disminuye hasta un 35-40% en las pacientes con 1-3 ganglios positivos y solo llega al 10-15% si más de 10 ganglios son positivos. En la mayoría de los carcinomas de mama, los vasos linfáticos drenan en primer lugar a uno o dos *ganglios centinela,* que pueden identificarse mediante radiomarcadores o tintas de color. Si una biopsia limitada a los ganglios centinela no muestra metástasis, es improbable que estén afectados otros ganglios más alejados, y la paciente no sufrirá la morbilidad secundaria a una disección axilar completa. Aproximadamente el 10-20% de las mujeres sin metástasis en los ganglios linfáticos axilares recaen con metástasis a distancia. En estas pacientes, las metástasis pueden haberse producido a través de los ganglios linfáticos de la mamaria interna o bien por vía hematógena. Hasta hace poco tiempo, el estado de los ganglios era un determinante fundamental en la elección del tratamiento. A medida que esta decisión cambie para basarse en el tipo molecular del carcinoma (descrito anteriormente), la información del estado de los ganglios ya no será tan importante. Es probable que en el futuro muchas mujeres ni siquiera tengan que someterse a la toma de muestras ganglionares.
- ***Tamaño del tumor.*** El riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos axilares aumenta en paralelo al tamaño del tumor primario, pero ambos son factores pronósticos independientes. Las mujeres con carcinomas inferiores a 1 cm de tamaño sin ganglios tienen una supervivencia a los 10 años superior al 90%, mientras que la supervivencia desciende al 77% para los cánceres mayores de 2 cm. El tamaño es menos importante en los carcinomas positivos para HER2 y negativos para RE, porque estos pueden producir metástasis incluso cuando son bastante pequeños.
- ***Enfermedad localmente avanzada.*** Los carcinomas que invaden la piel o el músculo esquelético suelen ser grandes y puede resultar difícil tratarlos quirúrgicamente. Gracias al mayor conocimiento de la detección del cáncer de mama, esos casos afortunadamente han disminuido y ahora son infrecuentes en el momento de la presentación.

- ***Carcinoma inflamatorio.*** Los cánceres de mama que se manifiestan con eritema y engrosamiento de la piel tienen un pronóstico infausto, ya que en la mayoría de las pacientes se demuestran metástasis a distancia. La piel edematosa está anclada a la mama por los ligamentos de Cooper, y recuerda a la superficie de una naranja, imagen conocida como *piel de naranja.* Estos signos clínicos están causados por la ocupación de los linfáticos dérmicos por el carcinoma metastásico, que bloquea el drenaje linfático. La supervivencia a los 3 años en estos casos solo es del 3-10%. Menos del 3% de los cánceres se encuadra en este grupo, pero la incidencia es mayor en mujeres afroamericanas y en las de menor edad. El carcinoma subyacente suele ser infiltrante difuso y es característico que no forme una masa palpable definida. La tumefaccción sin masas en una mama puede confundirse con una infección mamaria, demorándose así el diagnóstico. Estos carcinomas no tienen un tipo histológico o molecular uniforme específico, de modo que se califican como «inflamatorios» por la presentación clínica. Más de la mitad (60%) son negativos para RE y el 40-50% tienen sobreexpresión de HER2.
- ***Invasión linfovascular.*** Hay células tumorales en los espacios vasculares (linfáticos o capilares pequeños) en cerca de la mitad de todos los carcinomas invasivos. Este hallazgo se asocia a la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos. Es un factor de mal pronóstico respecto a la supervivencia global en mujeres sin metástasis en los ganglios linfáticos, y un factor de riesgo de recidiva local. Como mencionamos, la obstrucción diseminada de los espacios linfovasculares de la dermis por células carcinomatosas (carcinoma inflamatorio) augura un pronóstico infausto.

Otros factores pronósticos están relacionados con la biología del tumor:

- ***Subtipo molecular.*** El subtipo molecular, determinado por la expresión de RE y HER2 y la proliferación, es un factor pronóstico importante.
- ***Tipos histológicos especiales.*** La supervivencia de las mujeres que presentan ciertos tipos especiales de carcinomas invasivos (tubular, mucinoso, lobulillar, papilar, adenoideo quístico) es mayor que la correspondiente a mujeres con cánceres no clasificados. Además, las mujeres con carcinoma metaplásico o micropapilar tienen peor pronóstico. En otros subtipos especiales, especialmente los carcinomas adenoideo quístico, adenoescamoso de bajo grado y secretor en mujeres jóvenes, el tipo histológico se correlaciona mejor con el pronóstico que el tipo molecular.
- ***Malignidad histológica.*** A todos los carcinomas invasivos se les asigna un grado de malignidad según el índice histológico de Nottingham (ya descrito). El grado nuclear, la formación de túbulos y la tasa de mitosis clasifican a los carcinomas invasivos en tres grupos muy correlacionados con la supervivencia global y libre de enfermedad.
- ***Tasa de proliferación.*** La proliferación puede medirse por el número de mitosis (p. ej., como parte de la malignidad histológica) o mediante la detección inmunohistoquímica de proteínas expresadas específicamente

por las células en división activa (p. ej., ciclinas, Ki-67). La proliferación es, sobre todo, importante en los carcinomas positivos para RE y negativos para HER2, ya que la mayoría de los carcinomas negativos para RE y/o positivos para HER2 tienen tasas de proliferación elevadas. Los carcinomas con tasas altas de proliferación conllevan peor pronóstico, pero es posible que respondan mejor a la quimioterapia.

- ***Receptores de estrógenos y progesterona.*** El 80% de los carcinomas que son positivos para RE y RP responden a la manipulación hormonal, mientras que solo lo hacen cerca del 40% de los positivos únicamente para RE o RP. Los cánceres fuertemente positivos para RE tienen menos probabilidad de responder a la quimioterapia. Además, al contrario, aquellos tumores que no expresan RE o RP presentan una probabilidad inferior al 10% de responder al tratamiento hormonal, pero más posibilidades de responder a la quimioterapia.
- ***HER2.*** La sobreexpresión de HER2 se asocia a supervivencias más cortas, pero su relevancia principal es como factor predictivo de respuesta a los fármacos dirigidos frente a este receptor.

Durante décadas, el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama se ha estimado calibrando la extensión de la enfermedad en la mama, la afectación de ganglios linfáticos regionales y la presencia de metástasis a distancia. Los cinco estadios (0 a IV) definidos por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Union Contre Le Cancer (UICC) se correlacionan enormemente con la supervivencia (tabla 23-4 y fig. 23-25). Más recientemente, los conocimientos derivados del estudio de la biología molecular de los cánceres de mama ha mejorado la predicción del resultado (fig. 23-26).

Tabla 23-4

Estadificación del American Joint Committee on Cancer y la Union Contre Le Cancer*

Estadio	T: cáncer primario	N: ganglios linfáticos	M: metástasis a distancia	Supervivencia a los 10 años (%)
0	*CDIS* o CLIS	Sin metástasis	Ausentes	92
I	Carcinoma invasivo ≤ 2 cm	Sin metástasis o solo micrometastasis	Ausentes	87
II	Carcinoma invasivo > 2 cm	1-3 GL positivos	Ausentes	65
	Carcinoma invasivo > 5 pero ≤ 5 cm	0-3 GL positivos	Ausentes	
III	Carcinoma invasivo > 5 cm	GL negativos o positivos	Ausentes	40
	Carcinoma invasivo de cualquier tamaño	≥ 4 GL positivos	Ausentes	
	Carcinoma invasivo con afectación de la piel o de la pared torácica, o carcinoma inflamatorio	GL positivos o negativos	Ausentes	
IV	Carcinoma invasivo de cualquier tamaño	GL positivos o negativos	Presentes	5

CDIS, carcinoma ductal *in situ*; CLIS, carcinoma lobulillar *in situ*; GL, ganglio linfático.

*Los grupos enumerados en la Tabla están basados en las características del carcinoma primario y los ganglios linfáticos axilares. Para los pocos casos de mujeres con afectación de los anglios linfáticos mamarios internos o los supraclaviculares, existen criterios de estadificación adicionales.

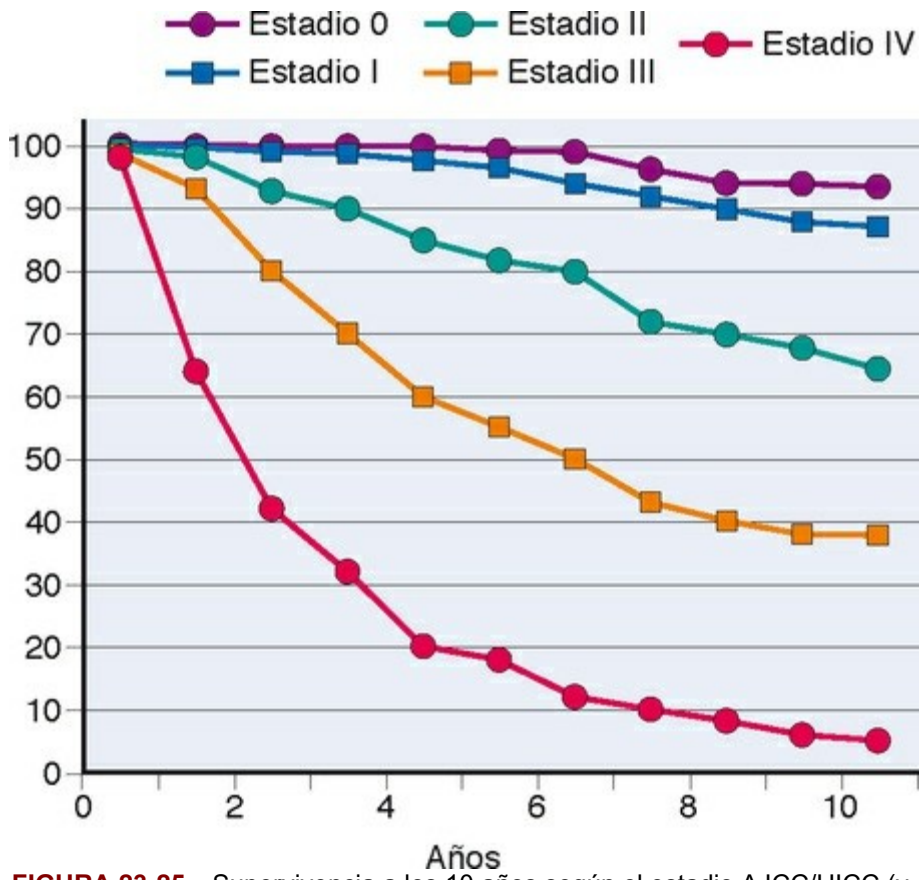

FIGURA 23-25 Supervivencia a los 10 años según el estadio AJCC/UICC (v. tabla 23-4). La supervivencia está estrechamente correlacionada con la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

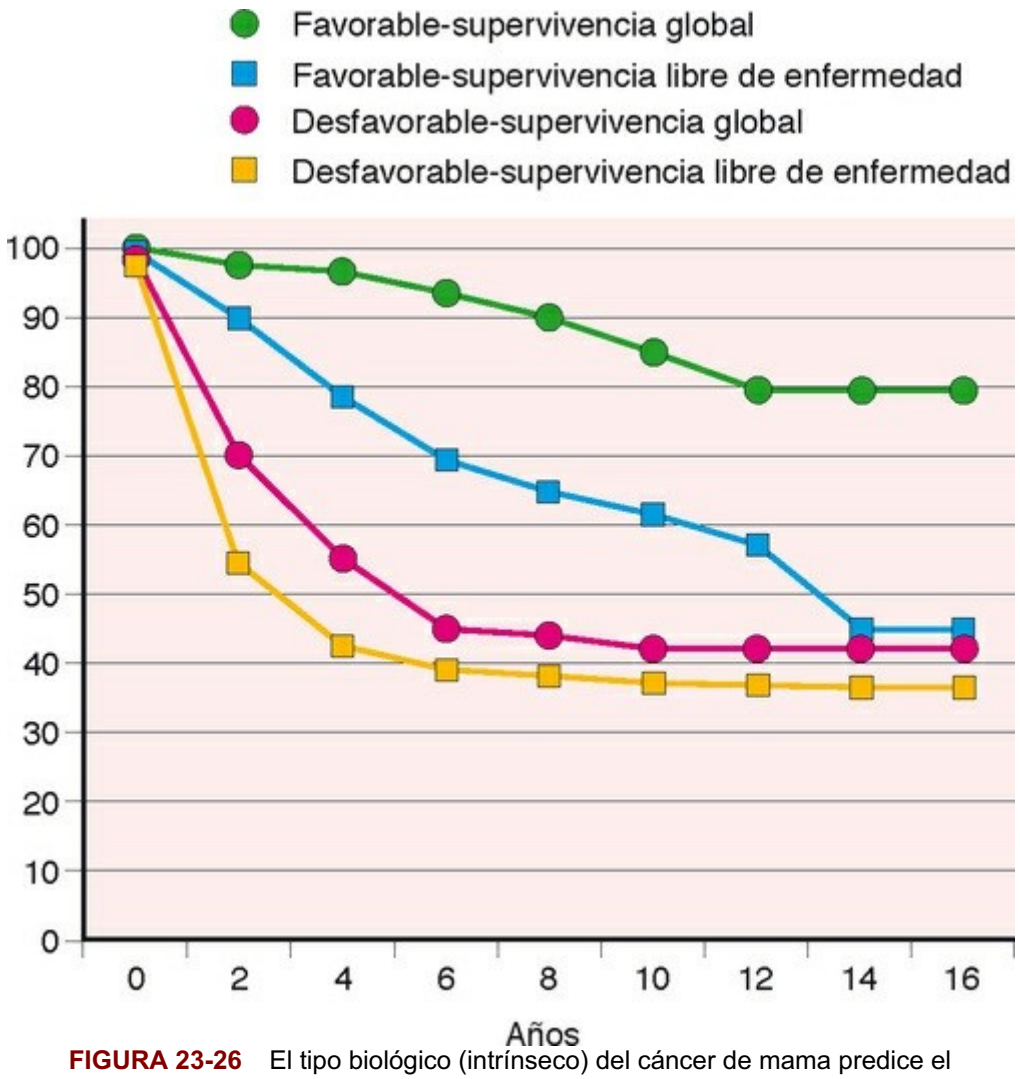

FIGURA 23-26 El tipo biológico (intrínseco) del cáncer de mama predice el resultado clínico. Se muestran las supervivencias globales y libres de enfermedad para el tipo biológico más favorable (bien diferenciado, positivo para RE, negativo para HER2, proliferación baja) y menos favorable (poco diferenciado, negativo para RE y/o positivo para HER2). Véanse otros detalles en el texto.

Sin la cirugía adecuada, la mayoría de las pacientes con cáncer de mama fallece con una enfermedad local extensa que causa úlceras en la piel. El *carcinoma en coraza* es una complicación temible que debe prevenirse para mantener la mejor calidad de vida posible, incluso en mujeres con metástasis alejadas. Por desgracia, sigue siendo una presentación frecuente en mujeres residentes en áreas con recursos limitados. Con la detección precoz es posible lograr el control local de la enfermedad en la mayoría de las mujeres mediante cirugía conservadora de la mama y radioterapia. Los carcinomas *in situ* y los carcinomas invasivos pequeños sin ganglios a menudo se curan solo con este tratamiento. Para las que requieren mastectomía, las técnicas conservadoras de piel y pezón consiguen mejores resultados estéticos.

CONCEPTOS CLAVE

Tipos de carcinoma, factores pronósticos

El CDIS se trata localmente, ya que los carcinomas invasivos posteriores suelen producirse en la misma zona, mientras que el CLIS confiere un riesgo bilateral.
Los carcinomas invasivos se clasifican en tipos moleculares según la expresión de receptores hormonales y HER2 junto con la tasa de proliferación.
Los tipos moleculares tienen importantes asociaciones clínicas, biológicas y terapéuticas.
Los tipos histológicos especiales de carcinomas, por lo general, tienen vías distintivas de oncogenia y están aportando claves adicionales que enlazan las alteraciones biológicas con el comportamiento clínico.
El pronóstico depende del tipo biológico de cáncer (tipo molecular o histológico) y la extensión del mismo en el momento del diagnóstico (estadio).
Un tratamiento eficaz supone el control local y sistémico de la enfermedad.
Se están logrando mejoras terapéuticas a medida que se desarrollan nuevos tratamientos dirigidos y conocemos mejor la respuesta al tratamiento.

Tumores del estroma

Los dos tipos de estroma mamario, intralobulillar e interlobulillar, dan origen a tipos distintos de neoplasias. Los tumores bifásicos específicos de la mama, fibroadenoma y tumor filoides, se originan a partir del estroma intralobulillar. Este estroma especializado puede elaborar factores de crecimiento para las células epiteliales, lo que determina la proliferación del componente epitelial no neoplásico de estos tumores. El estroma interlobulillar es el origen de los mismos tipos de tumores encontrados en el tejido conjuntivo de otras partes del organismo (p. ej., lipomas y angiosarcomas), así como tumores que aparecen con más frecuencia en la mama (p. ej., hiperplasia estromal seudoangiomatosa, miofibroblastomas y tumores fibrosos).

Fibroadenoma

El fibroadenoma es el tumor benigno más frecuente de la mama femenina. La mayoría aparece en mujeres en la tercera o cuarta décadas de la vida y a menudo son múltiples y bilaterales. En las mujeres jóvenes suelen manifestarse con una masa palpable, y las de más edad, con densidad (fig. 23-27*A*) o calcificaciones agrupadas en la mamografía. El componente epitelial responde a las hormonas y típicamente se produce un aumento de tamaño durante la gestación debido a los cambios preparatorios para la lactancia. Esos incrementos de tamaño pueden complicarse con infarto o inflamación y levantar la falsa sospecha de carcinoma.

MORFOLOGÍA

El tamaño de los fibroadenomas oscila de menos de 1 cm a grandes tumores que sustituyen la mayor parte de la mama. Los tumores son nódulos blancos grisáceos bien delimitados, elásticos, que protruyen del tejido circundante y contienen, frecuentemente, espacios en forma de hendidura (fig. 23-27*B*).

El estroma frágil y a menudo mixoide recuerda al estroma intralobulillar normal. El epitelio puede estar rodeado por estroma (patrón pericanalicular), o comprimido y distorsionado por este (patrón intracanalicular) (fig. 23-27*C*). En las mujeres de más edad, es característico que el estroma aparezca densamente hialinizado, y el epitelio, atrófico.

Muchos fibroadenomas son hiperplasias policlonales del estroma lobulillar. Por ejemplo, cerca de la mitad de las mujeres que reciben ciclosporina A tras un trasplante renal desarrollan fibroadenomas múltiples y bilaterales que se resuelven con la suspensión del tratamiento. Otros fibroadenomas son neoplasias benignas asociadas a aberraciones citogenéticas clonales limitadas

al componente estromal. No se han encontrado alteraciones citogenéticas constantes.

Los fibroadenomas se agrupan con las «alteraciones proliferativas sin atipia» al conferir un riesgo ligeramente mayor de cáncer posterior. Sin embargo, en un estudio, el riesgo incrementado se limitaba a los fibroadenomas asociados a quistes mayores de 0,3 cm, adenosis esclerosante, calcificaciones epiteliales o cambio apocrino papilar («fibroadenomas complejos»; v. tabla 23-1).

Tumor filoides

Los tumores filoides, al igual que los fibroadenomas, nacen del estroma intralobulillar, pero son mucho menos frecuentes. Aunque pueden aparecer a cualquier edad, la mayoría se presentan en la sexta década de la vida, 10-20 años después de la edad de máxima aparición de fibroadenomas. En su mayor parte se detectan como masas palpables, pero unos pocos se encuentran en la mamografía. En ocasiones, estas neoplasias reciben el nombre de *cistosarcoma filoides,* pero es preferible denominarlas *tumor filoides,* porque la mayoría son relativamente benignos y no contienen quistes.

Los tumores filoides se asocian a alteraciones cromosómicas clonales adquiridas, las más frecuentes, ganancias en el cromosoma 1q. Un mayor número de aberraciones cromosómicas y la sobreexpresión del factor de transcripción de homeocaja HOXB13 se asocian a una mayor malignidad y un comportamiento clínico más agresivo.

MORFOLOGÍA

Los tumores varían en tamaño desde unos centímetros a lesiones masivas que afectan a toda la mama. Las lesiones más grandes a menudo tienen protrusiones bulbosas (*filoides* significa «similar a una hoja» en griego), debido a la presencia de nódulos de estroma proliferativo recubiertos de epitelio (fig. 23-28). En algunos tumores, estas protrusiones se extienden hacia un espacio quístico. Este patrón de crecimiento se observa también, a veces, en los fibroadenomas más grandes, y no es indicativo de malignidad. Los tumores filoides se distinguen de los fibroadenomas por su mayor celularidad, tasa de mitosis más alta, polimorfismo nuclear, sobrecrecimiento estromal y bordes infiltrantes. Las lesiones de bajo grado se parecen a los fibroadenomas, pero tienen más células y mitosis. Las lesiones de alto grado pueden resultar difíciles de diferenciar de sarcomas malignos y, en ocasiones, presentan focos de diferenciación mesenquimatosa (es decir, parecidas al rabdomiosarcoma o liposarcoma).

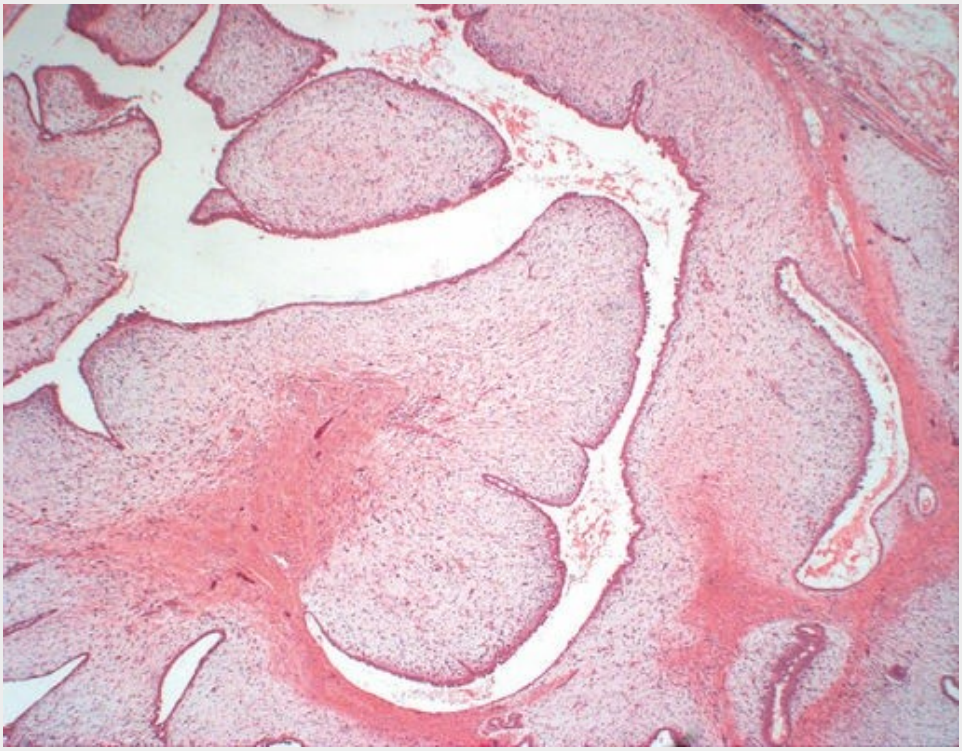

FIGURA 23-28 Tumor filoides. Comparado con el fibroadenoma, hay mayor celularidad y sobrecrecimiento estromal, lo que origina la típica arquitectura foliácea.

La mayoría de los tumores filoides son de bajo grado; estos recidivan en ocasiones localmente, pero no producen metástasis. Por el contrario, los tumores de grado intermedio o alto suelen recidivar localmente a menos que se traten con escisión amplia o mastectomía. Independientemente de su malignidad, la diseminación linfática es infrecuente y está contraindicada la disección de los ganglios linfáticos axilares. Las lesiones de alto grado, infrecuentes, causan metástasis hematógenas en cerca de la tercera parte de los casos. Las metástasis están formadas exclusivamente por el componente estromal.

Lesiones del estroma interlobulillar

Los tumores del estroma interlobulillar de la mama están compuestos por células estromales sin componente epitelial acompañante. Comprenden tumores benignos y malignos, todos ellos infrecuentes, por lo que solo se exponen brevemente. El *miofibroblastoma* está constituido por miofibroblastos y es especial, dado que es el único tumor mamario igual de frecuente en las mujeres y los hombres. Los *lipomas* suelen ser palpables, pero también se detectan en la mamografía como lesiones con grasa. La única importancia de estas lesiones es diferenciarlas de neoplasias malignas.

La fibromatosis es una proliferación clonal de fibroblastos y miofibroblastos. Se presenta en forma de masa irregular infiltrante que puede afectar a músculo y piel. Aunque es agresivo localmente, no produce

metástasis. Algunos casos se asocian a traumatismos o intervenciones previas. Otros aparecen como parte de la poliposis adenomatosa familiar, síndrome del tumor desmoide hereditario y síndrome de Gardner.

Tumores malignos del estroma interlobulillar

Los tumores estromales malignos son angiosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma, leiomiosarcoma, condrosarcoma y osteosarcoma. El único sarcoma que aparece con cierta frecuencia en la mama es el angiosarcoma; no obstante, representa menos del 0,05% de las neoplasias malignas mamarias. Los *angiosarcomas de la mama* pueden ser esporádicos o bien surgir como complicación del tratamiento. La mayoría de los angiosarcomas esporádicos aparecen en el parénquima mamario de mujeres jóvenes (edad media, 35 años), son muy agresivos y tienen mal pronóstico. Los tumores relacionados con el tratamiento aparecen secundariamente a la radiación o el edema. Tras la radioterapia, cerca del 0,3% de las mujeres desarrolla angiosarcomas en la piel de la mama; la mayoría de los casos se diagnostican 5-10 años después del tratamiento.

Otros tumores malignos de la mama

Las neoplasias malignas de la mama originadas en linfocitos o la piel, o metastásicas de otras zonas, suponen menos del 5% de los cánceres de mama. El *linfoma no hodgkiniano* puede aparecer primariamente en la mama, o afectar a las mamas de forma secundaria en el curso de una enfermedad sistémica. La mayoría de los linfomas mamarios primarios son de estirpe B, aunque algunos linfomas de linfocitos T, muy infrecuentes, se desarrollan en la cápsula cicatricial asociada a las prótesis mamarias, posiblemente debido a inflamación crónica, que sabemos que estimula el desarrollo de linfomas en otros contextos. Las mujeres jóvenes con linfoma de Burkitt manifiestan en ocasiones afectación mamaria bilateral y masiva, y a menudo están embarazadas o en período de lactancia. La dermis y piel de la mama también son el origen de tumores malignos, idénticos a sus homólogos de la piel de otras partes del organismo (v. capítulo 25). Las metástasis en la mama son infrecuentes, y se deben más a melanomas y cánceres de ovario.

CONCEPTOS CLAVE

Lesiones estromales y otros tumores malignos

El estroma intralobulillar es el origen de los tumores bifásicos, fibroadenoma y tumor filoides.

El fibroadenoma es el tumor benigno de mama más frecuente.

Los tumores del estroma interlobulillar solo están formados por células estromales, y comprenden variantes benignas y malignas.

El angiosarcoma es la neoplasia maligna estromal más frecuente y puede ser esporádico o asociado a la exposición a la radiación o linfedema.